平成２２年度経済産業省委託事業

平成２２年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）

事業報告書

平成２３年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所

序

超高齢社会を迎え、長寿と高いＱＯＬの両立を実現する医療技術に対する国民の期待はますます高まっている。高度化する現代の医療を技術面から支える医療機器技術の進歩は、検査・診断から治療・リハビリに至るあらゆる医療場面において大きな役割を果してきた。しかし、近年の医療機器の産業動向をみるかぎり、我が国では研究開発から製品化に至るまでの道筋が明確でないためか、新製品開拓への機運に乏しいとの印象である。

新しい医療機器が製品として医療現場で多用されていくためには、医療機器の技術シーズ開発だけでなく、医療機器の性能や安全性の評価などに関して客観的な評価法および指標を確立することが不可欠である。これによって、研究開発の指針と事業の経済見通しを明確化できるとともに、安心して製品を世に送り出すことが可能となる。この意味で、これらの内容を規定した医療機器開発ガイドラインの策定は医療機器産業振興に対して不可欠な事業と考える。

平成１５年から１７年にかけて改正薬事法が順次施行され、平成１６年４月には（独）医薬品医療機器総合機構も発足した。このような状況のなかで、平成１７年度、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が、また、厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」が設置され、これらが合同してガイドラインの検討が開始された。そこでガイドライン検討対象５分野が選定されたことは、歴史的事業といって過言ではない。

（独）産業技術総合研究所は経済産業省より平成２２年度「医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業」を受託し、選定分野に関してガイドライン作成のための実務委員会を構成した。また、関連の医学系・工学系学会および関連企業からの専門家を中心としたワーキンググループを組織し、医療機器開発における開発ガイドライン策定のための問題点の抽出と討議を行った。加えて、諸外国における医療機器に関する基準やガイドラインの調査や評価の実証試験を実施してガイドラインの策定に反映させた。これらの結果、ここに６件の開発ガイドライン(案)を提案するに至った。

本報告書はこれらの経緯をまとめたもので、医療機器産業の活性化につながる一助になれば幸いである。

最後に、これらの成果は、各開発ＷＧ委員のご尽力によるところが大きく、ここに感謝申し上げる次第である。

平成２３年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
委員長　　赤松　幹之

目　次

Ⅰ．事業目的 1

Ⅱ．事業の背景 4

Ⅲ．事業内容 6

Ⅳ．実施体制 8

Ⅴ．事業成果 14

Ⅴ－１　再生医療分野（細胞シート） 15

Ⅴ－２　再生医療分野（組織[軟骨]再生における有効性評価技術） 30

Ⅴ－３　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント） 39

Ⅴ－４　ナビゲーション医療分野（手術ロボット） 84

Ⅴ－５　ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム） 96

Ⅴ－６　テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ） 159

Ⅴ－７　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置） 246

Ⅵ．事業の評価と今後への課題 264

Ⅰ.事業目的

我が国の医療機器産業はここ十年来、輸入超過の状態にあり、産業界は新技術開発への機運が乏しい。新規開発する技術が革新的であればあるほど、事業者にとって試験内容や審査期間を事前に予測することが困難となり、産業の発展に歯止めをかけている。これにはさまざまな原因が考えられるが、高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、開発の迅速化と薬事審査の迅速化と保険収載の迅速化を、バランスよく推進する仕組みが必要である。

このため、経済産業省では、厚生労働省と連携して、次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会を開催し、開発に必要な評価項目や試験方法等を具体的に決めた開発ガイドラインを策定することになった。

次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)
合同検討会について

○　厚生労働省：審査の迅速化の観点
○　経済産業省：開発の迅速化の観点

第１回合同検討会：平成１７年８月４日
・各検討会の設置趣旨について
・評価指標ガイドラインについて
・評価ガイドライン設定の対象候補について

第２回合同検討会：平成１７年９月１３日
・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について

第３回合同検討会：平成１８年３月１６日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・次年度の検討事項について

第４回合同検討会：平成１８年６月１５日
・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
・平成１７年度ＷＧ報告書について

第５回合同検討会：平成１８年１１月２４日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

第６回合同検討会：平成１９年５月２１日
・平成１８年度各ＷＧでの検討結果報告について
・厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について
・平成１９年度事業の進め方について

第７回合同検討会：平成２０年３月２４日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

第８回合同検討会：平成２１年３月１７日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

第９回合同検討会：平成２２年３月１５日
・平成２１年度各ワーキンググループでの検討状況報告について
・　今後の進め方について

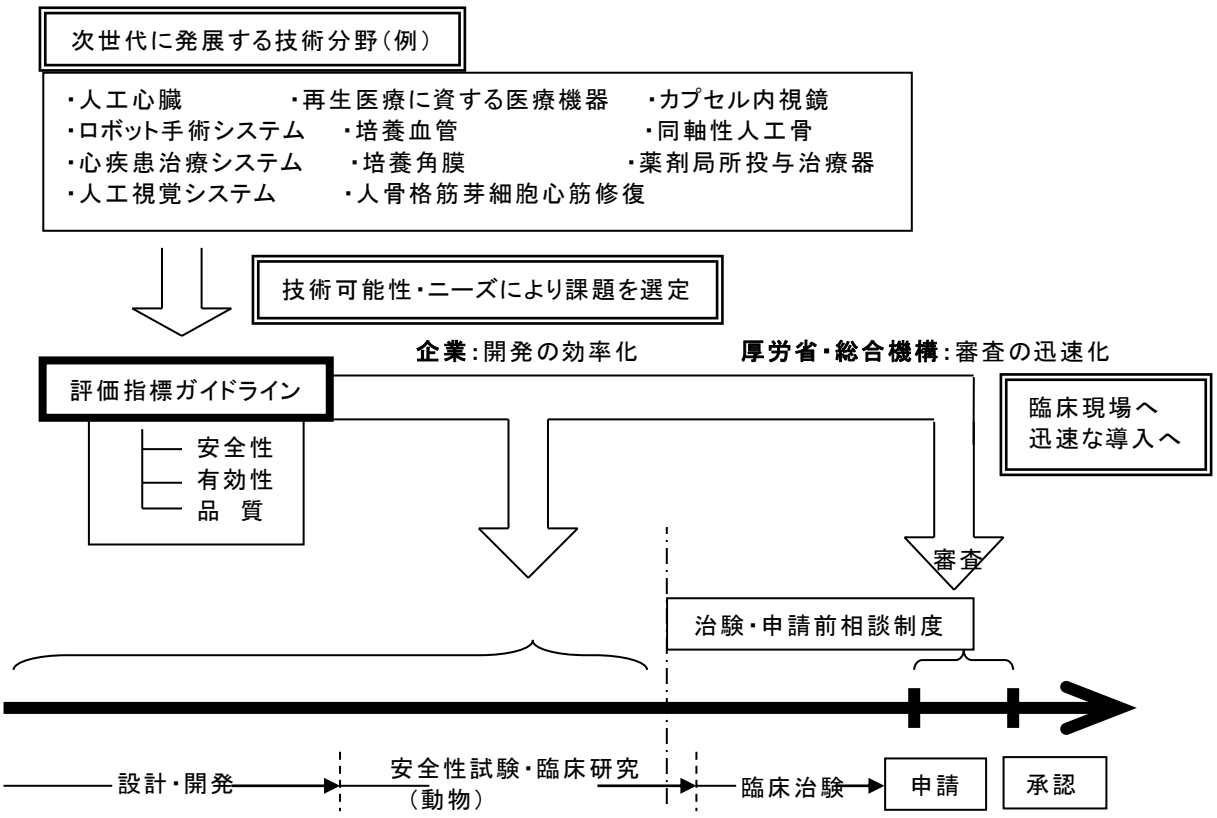
第１０回合同検討会：平成２３年３月７日
・平成２２年度各ワーキンググループでの検討状況報告について
・今後の進め方について

今年度の課題としては、次世代技術分野の中から下記の５分野を選定した。

	ガイドライン策定対象分野
分野１	再生医療
分野２	体内埋め込み型材料
分野３	ナビゲーション医療
分野４	テーラーメイド医療用診断機器
分野５	画像診断

これらの技術分野に関する調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援・実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち審査までの開発の効率化について、ガイドラインを検討するものである。

次世代医療機器評価指標ガイドラインの整備



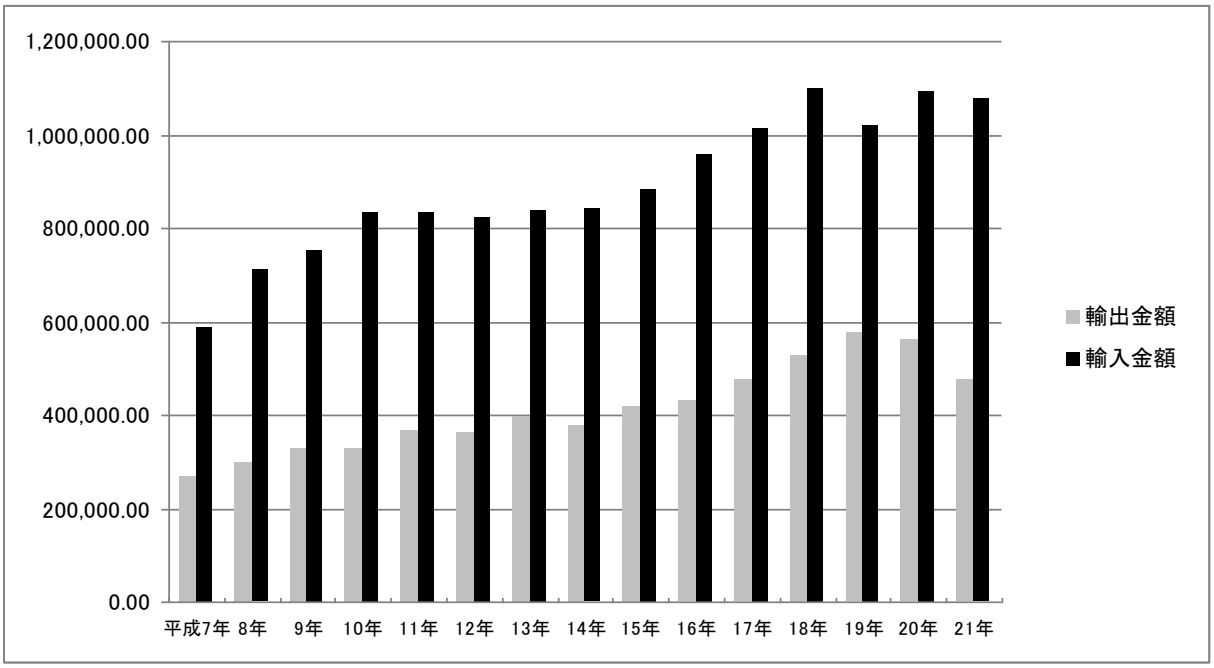
注）総合機構：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

Ⅱ．事業の背景

我が国の医療機器の供給においては、１０年以上にわたり輸入超過が続いているが、我が国の極めて高い工業生産技術やＩＴ機器生産技術から見て、その原因は高度医療機器の技術開発力や生産力が低いことでないことは明らかである。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から１０年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも旧式なデバイスしか使われておらず、我が国で新規開発された製品で臨床使用されているものは皆無である。

その原因の一つは、研究施設や開発企業が高度管理医療機器（クラスⅢ、Ⅳ）に分類される医療機器の開発を開始してから、その機器が臨床治験を経て市販製品として市場に提供できるようになるまでに、我が国では所要時間の予測が立たず、長時間を要する場合もあり、経済的な予測が立たないことだと考えられている。

医療機器の輸出入額
（薬事工業生産動態統計より）



また、我が国での医療機器製品の価値評価（アセスメント）が、研究開発から臨床応用まで一貫して、体系的に行われていないことも一因である。近年、外国製品に押され気味の医療産業の振興策に関わる議論が始まっており、ここで医療機器の適正評価の仕組みの検討を行うことは大きな意義がある。研究開発の中心となる前臨床試験の円滑な推進、および製品化に関わる支援を目的に、リスクとベネフィットの議論などを含め、医療機器の評価プロセスについて、関係者間で共通認識をもつ仕組みを構築することが必要である。

本事業により、医療機器開発に関わるガイドラインが策定され、それが普及することにより、研究開発から薬事承認に至るプロセスが明確化されれば、供給者のリスク低減や新たなビジネスチャンスの拡大が期待される。

高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、適切なアセスメントに基づいて開発と審査、保険収載の迅速化をバランスよく推進する必要がある。本事業では、そのうちの開発の効率化についてガイドラインを検討するものである。

Ⅲ．事業内容

経済産業省に設置された「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と、厚生労働省に設置された「次世代医療機器評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標ガイドラインを作成する分野として、下表の 7 課題が選定された。本事業においては、これら各分野における評価指標ガイドライン作成のためのワーキンググループにおける議論、技術調査、実証試験の実施などを行い、その成果を報告書にまとめた。

評価指標ガイドラインの策定

	ガイドライン策定対象分野	検討が予定される具体例
課題１	再生医療	細胞シート
課題２	再生医療	組織(軟骨)再生における 有効性評価技術
課題３	体内埋め込み型材料	高生体適合性インプラント
課題４	ナビゲーション医療	手術ロボット
課題５	ナビゲーション医療	トレーニングシステム
課題６	テーラーメイド医療用診断機器	遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ
課題７	画像診断	コンピュータ診断支援装置

１．開発ガイドラインの策定

(1)ワーキンググループおよび実務委員会の設置

上記 7 分野それぞれに、ガイドライン策定のために、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置した。

また、各分野の円滑な運営を図るため、産業技術総合研究所内に実務委員会を設置し、分野間における作業調整、進捗管理、厚生労働省・経済産業省などとの調整を行った。

(2)医療機器ガイドラインに係わる調査

産業技術総合研究所において、諸外国の実態調査、ガイドラインに係わる技術調査などを実施した。

また、ガイドラインの規定に必要な耐久性試験や強度試験などの実証試験を実施した。

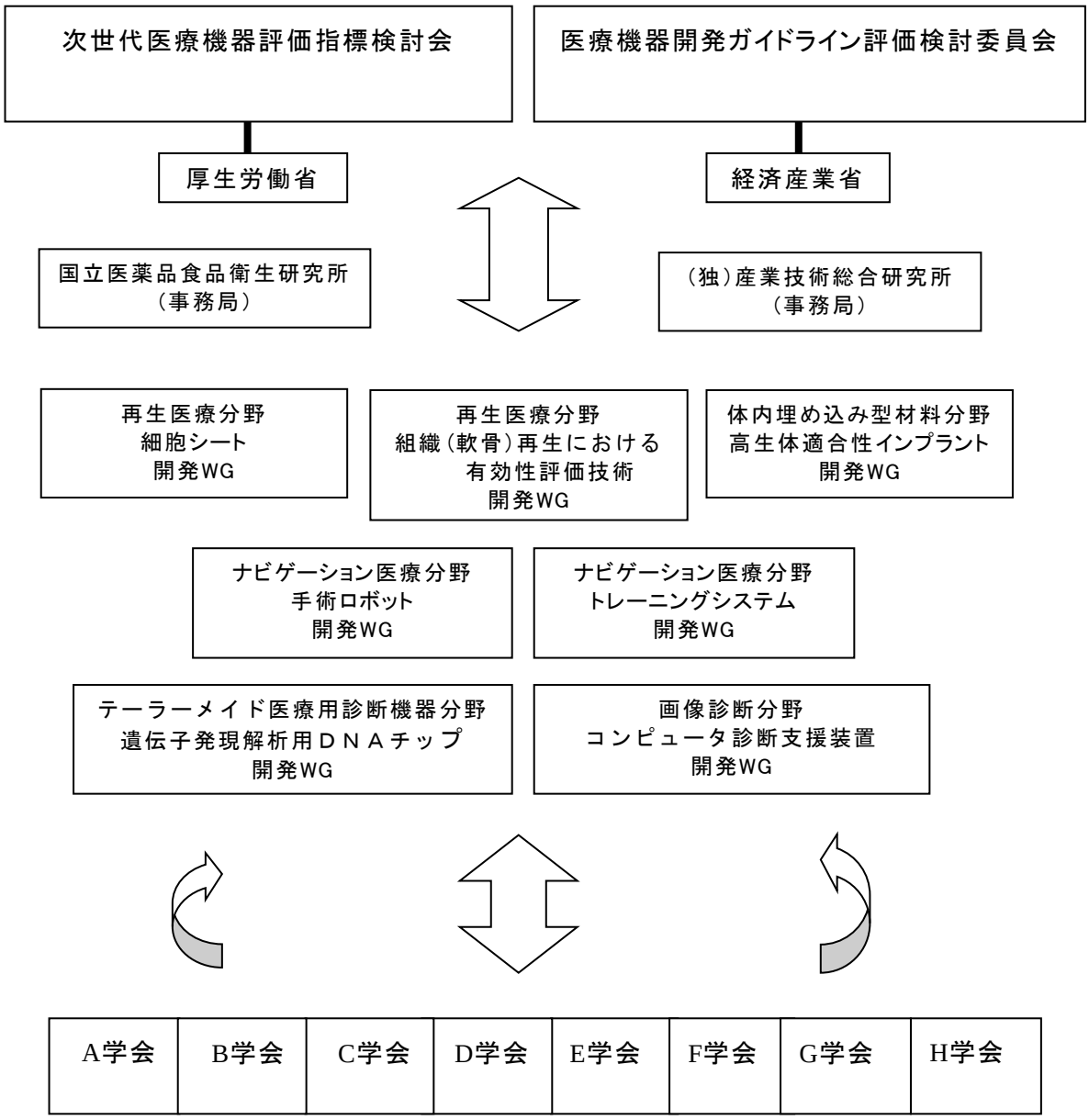
２．普及活動

本事業において、これまでに提案した開発ガイドラインは、経済産業省のホームページにて公開された

（http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html）。

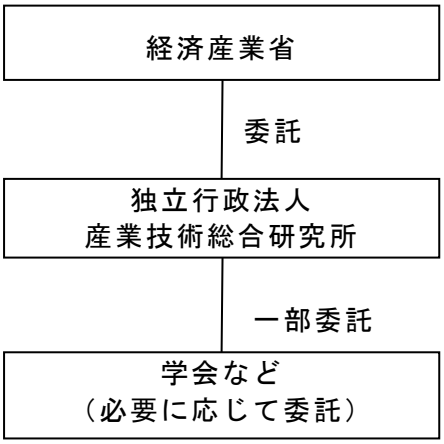
学会における講演、工業会に対する解説、英文化して諸外国へ発信などを実施し、普及に努めた。

医療機器評価指標ガイドライン策定事業の進め方

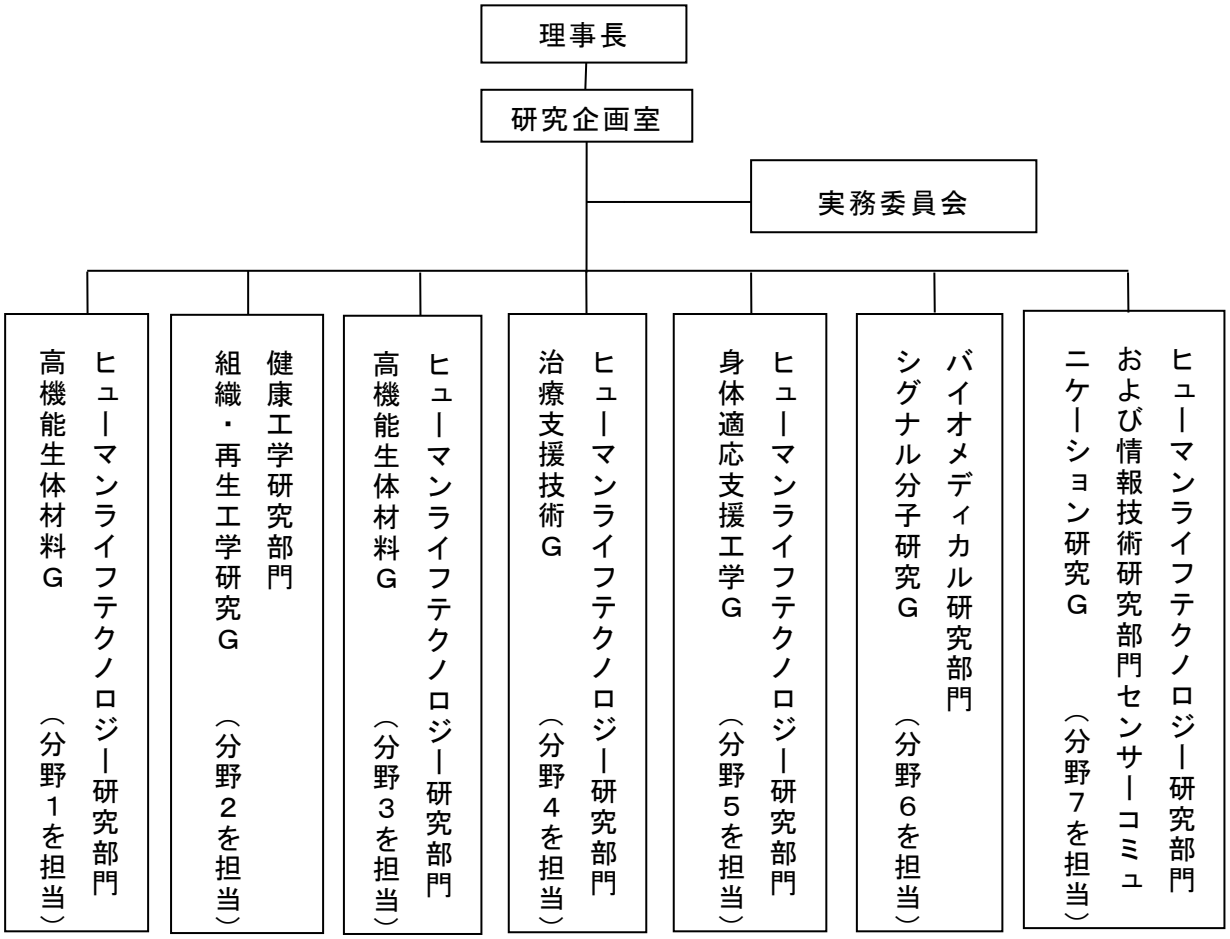


Ⅳ．実施体制

（１）研究体制スキーム



（２）法人内体制スキーム



（３）設置した開発ワーキンググループ（ＷＧ）

課題１　再生医療分野（細胞シート）開発ＷＧ
課題２　再生医療分野（組織[軟骨]再生における有効性評価技術）開発ＷＧ
課題３　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）開発ＷＧ
課題４　ナビゲーション医療分野（手術ロボット）開発ＷＧ
課題５　ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）開発ＷＧ
課題６　テーラーメイド医療用診断機器分野
（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）開発ＷＧ
課題７　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発ＷＧ

（４）開発ＷＧ委員名簿　　（○印は座長、五十音順、敬称略）

１）再生医療分野（細胞シート）

○ 浅野 茂隆　早稲田大学　理工学術院　教授
牛田 多加志　東京大学　医学系研究科　教授
梅澤 明弘　国立成育医療センター　生殖・細胞医療研究部　部長
菊池 明彦　東京理科大学　基礎工学部　材料工学科　教授
紀ノ岡 正博　大阪大学大学院　工学研究科　教授
小久保 護　澁谷工業株式会社　プラント生産統轄本部　技術本部　部長
小寺 良尚　愛知医科大学　教授
髙木 睦　北海道大学大学院　工学研究院　教授
田村 知明　オリンパス株式会社　研究開発センター　再生医療グループリーダー
西野 公祥　川崎重工業株式会社　技術開発本部　上級専門職
畠 賢一郎　株式会社ジャパン･ティッシュ･エンジニアリング取締役研究開発部長
平澤 真也　日本エアーテック株式会社　代表取締役社長
水谷 学　株式会社セルシード 技術開発部　部長
山本 宏　三洋電機株式会社　コマーシャルカンパニー
バイオメディカ事業部　開発部　部長

開発ＷＧ事務局
廣瀬 志弘　（独）産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門
高機能生体材料グループ 主任研究員
田口 隆久　（独）産業技術総合研究所　関西センター　所長

２）再生医療分野（組織[軟骨]再生における有効性評価技術）

	安達 伸生	広島大学　整形外科　准教授
○	牛田 多加志	東京大学大学院　医学系研究科　教授
	北村 信人	北海道大学大学院　医学研究科　機能再生医学講座 講師
	佐藤 正人	東海大学　医学部整形外科学　准教授
	菅原 桂	(株)ジャパン･ティッシュ･エンジニアリング 研究開発部 上席研究員
	関矢 一郎	東京医科歯科大学　軟骨再生学 准教授
	中村 憲正	大阪保健医療大学　教授
	堀井 章弘	オリンパス株式会社　研究開発センター治療技術開発部　副部長
	森田 有亮	同志社大学　生命医科学部　医工学科　准教授
	山我 美佳	帝人ファーマ株式会社 創薬推進部
	渡辺 淳也	帝京大学ちば総合医療センター　整形外科 准教授

開発WG事務局

弓場 俊輔	（独）産業技術総合研究所 健康工学研究部門 研究グループ長

３）体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）

	伊藤 由美	日本ストライカー株式会社 マーケットデベロップメント　薬事開発部　部長
	上野 勝	日本メディカルマテリアル株式会社　研究部　責任者
	大谷 卓也	東京慈恵会医科大学　整形外科学講座　准教授
	齋藤 知行	横浜市立大学大学院　医学研究科 運動器病態学　教授
	佐藤 徹	株式会社オーミック　常務取締役
	神野 哲也	東京医科歯科大学 医学部附属病院　整形外科　講師
○	勝呂 徹	東邦大学　医学部　整形外科学　主任教授
	住谷 健二	瑞穂医科工業株式会社 開発部 インプラント製品開発チーフマネージャー
	土居 憲司	ナカシマメディカル株式会社　取締役兼開発部長（H22.11.30 まで）
	國岡 敏明	ナカシマメディカル株式会社 開発部　薬事品証グループ　課長代理(H22.12.1 より)
	久森 紀之	上智大学　理工学部　機能創造理工学科　准教授
	松下 隆	帝京大学　医学部　整形外科　主任教授
	山本 謙吾	東京医科大学　整形外科　主任教授
	龍 順之助	日本大学　総合科学研究所　整形外科　教授
	若林 尚伸	バイオメット・ジャパン株式会社　研究開発部　部長

開発ＷＧ事務局

岡崎 義光	（独）産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門

高機能生体材料グループ　主任研究員

４）ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

○ 伊関 洋　　東京女子医科大学大学院先端工学外科学分野　教授
大西 公平　　慶應義塾大学　理工学部　教授
高橋 誠也　　オリンパス株式会社　研究開発センター医療技術開発本部
森川 康英　　慶應義塾大学　医学部小児外科　教授

開発ＷＧ事務局

鎮西 清行　（独）産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
治療支援技術グループ長
鷲尾 利克　（独）産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
治療支援技術グループ

５）ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）

浅野 武夫　　オリンパス株式会社　研究開発センター研究開発企画部
企画グループ　グループリーダー
石原 謙　　愛媛大学大学院　医学系研究科　教授
梶田 泰一　　名古屋大学大学院　医学系研究科　脳神経外科　講師
高橋 優三　　岐阜大学大学院　医学系研究科 教授
○ 友田 幸一　　関西医科大学　耳鼻咽喉科学教室　教授
黛 成彦　　テルモ株式会社　テルモメディカルプラネックス
プログラムマネージャー　次席研究員
森川 康英　　慶應義塾大学　医学部小児外科学　教授
劉 学振　　三菱プレシジョン株式会社　シミュレーションシステム営業本部
自動車システム営業部　手術シミュレータ担当課長
若林 俊彦　　名古屋大学大学院　医学系研究科　脳神経外科　教授

開発ＷＧ事務局

山下 樹里　（独）産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
身体適応支援工学グループ主任研究員
鎮西 清行　（独）産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
治療支援技術グループ長

６）テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

秋山 英雄　　東レ株式会社　先端融合研究所　主任研究員
油谷 浩幸　　東京大学　先端科学技術研究センター　教授
楠岡 英雄　　国立病院機構　大阪医療センター　院長
久原 哲　　九州大学大学院　農学研究院　教授

桑 克彦　　日本臨床検査標準協議会（ＪＣＣＬＳ）　理事

橋本 幸二　　株式会社東芝　部品材料統括部新デバイス開発センター
DNA チップ開発担当　グループ長

○林 慎一　　東北大学大学院　医学系研究科　教授

開発ＷＧ事務局

木山 亮一　　（独）産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門
シグナル分子研究グループ　主任研究員

片岡 正俊　　（独）産業技術総合研究所 健康工学研究部門
バイオマーカー解析グループ　グループ長

７）画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

安藤 裕　　放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター病院　病院長

鴛田 栄二　　(社)日本画像医療システム工業会 法規･安全部会ソフトウエア委員会 副委員長
富士フィルム㈱ヘルスケア事業統括本部メディカルシステム事業部 事業部長附

○ 小畑 秀文　　東京農工大学　学長

椎名 毅　　京都大学大学院　医学研究科　人間健康科学系専攻　教授

軸丸 幸彦　　(社)日本画像医療システム工業会 法規･安全部会 ソフトウェア委員会委員長
コニカミノルタエムジー（株）品質保証センター　シニア アドバイザ

清水 昭伸　　東京農工大学　工学部電気電子工学科　准教授

縄野 繁　　国際医療福祉大学　三田病院放射線医学センター　教授

仁木 登　　徳島大学大学院　ソシオテクノサイエンス研究部　教授

藤田 広志　　岐阜大学大学院　医学系研究科知能イメージ情報分野　教授

古川 浩　　(社)日本画像医療システム工業会 法規･安全部会副部会長 法規委員会委員長
東芝メディカルシステムズ（株）社長附

森山 紀之　　国立がんセンターがん予防・検診研究センター　センター長

諸岡 直樹　　(社)日本画像医療システム工業会 法規･安全部会副部会長(CAD-WG主査)
(株)島津製作所 医用機器事業部 品質保証部 規格･製造品質管理グループ 課長

横井 英人　　香川大学医学部附属病院　医療情報部　教授

開発ＷＧ事務局

本間 一弘　　（独）産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門
副研究部門長

坂無 英徳　　（独）産業技術総合研究所　情報技術研究部門
センサーコミュニケーション研究グループ　主任研究員

開発ＷＧ等委員会開催日

１．再生医療分野（細胞シート）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１０月	２６日（火）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１２月	１４日（火）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１月	１１日（火）
第１回開発ＷＧ小委員会	平成２３年	２月	１８日（金）

２．再生医療分野（組織[軟骨]再生における有効性評価技術）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２３年	２月	４日（金）

３．体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２２年	９月	２９日（水）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１１月	２４日（水）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１月	１９日（水）

４．ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２３年	２月	２１日（月）

５．ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１０月	１５日（金）
第１回開発ＷＧ小委員会	平成２２年	１１月	２４日（水）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１２月	２日（木）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１月	２１日（金）
第４回開発ＷＧ委員会	平成２３年	２月	２１日（月）

６．テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１０月	４日（月）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１１月	２９日（月）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２３年	２月	１４日（月）

７．画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１０月	５日（火）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１１月	１０日（水）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２２年	１２月	２８日（火）
第４回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１月	２５日（火）
第５回開発ＷＧ委員会	平成２３年	２月	２８日（月）

Ⅴ．事業成果

Ⅴ－１　再生医療分野（細胞シート）
Ⅴ－２　再生医療分野（組織[軟骨]再生における有効性評価技術）
Ⅴ－３　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）
Ⅴ－４　ナビゲーション医療分野（手術ロボット）
Ⅴ－５　ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）
Ⅴ－６　テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）
Ⅴ－７　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

以下、分野別に事業成果を報告する。

Ⅴ－１　再生医療分野（細胞シート）

1. 当該技術分野の概要

欧米あるいはアジア諸国において、臓器移植が活発に実施されているが、日本においてはドナー数の確保が困難なため移植を受けられない患者が多数存在する。このような問題点を解決する方法として再生医療技術が注目されている。日本発の技術として、ヒト iPS 細胞の樹立が挙げられることからも、日本の再生医療技術は世界のトップレベルであることには異論がない。また、細胞操作の基盤技術の１つに日本発の技術である細胞シート化技術が挙げられる。特に、我が国で開発された温度応答性培養表面を利用した細胞シート作製技術は、その独創性、実用性で大きな比較優位を有している。この技術は、既に自己細胞を用いた角膜再生治療や重症心疾患治療において臨床応用されており、術後の状態が大幅に改善されることが報告されている。最近では、細胞シートを積層する技術や積層した細胞シートに毛細血管を誘導する技術など、従来では不可能であった基盤技術が格段に進展しており、細胞シートを利用した再生治療の適用が多様な疾患領域へ拡大することが期待されている。

一方、再生医療製品に関しては、日本ではわずかに１製品（重症熱傷用自己培養表皮）が製造販売にこぎつけたのみという状況であり、再生医療を産業化し、迅速に社会に還元していくことが強く求められている。再生医療の産業化を促進するためには、医療機関、大学・研究機関の関与と併行して、再生医療製品を製造する民間企業の参画が不可欠である。また、医療行為は医師の責任において実施されるものであるが、細胞・組織操作工程の一部は外部委託製造の可能性も示唆されており、臨床研究の進展のためにも民間企業の参画が求められている。

再生医療製品の製造には、操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの防止等、安全性を担保するためのポイントがある。また、従来のクリーンルーム型セルプロセッシングセンター（CPC）は、建設・維持・運営費が高額であり、微生物検査、作業人員の人件費なども加えるとコストが膨大化する。これらの問題は、再生医療の産業化に対する大きな障害となっており、人手を介さない製造技術の確立、つまり CPC フリーでの細胞操作が望まれている。

このような状況を踏まえ、平成 20 年度は、筐体密閉型のアイソレータにおける細胞培養操作のための設計・開発ガイドラインを作成した。また、平成 21 年度は、アイソレータ設備に必須であるパスボックスの設計・開発のガイドラインを作成するとともに、本 WG での検討成果を国際標準の議論の中で活かしていくために、平成 20 年度作成のガイドラインの英訳と ISO/TC198/WG9 委員会への参画による成果活用をおこなった。現在、海外も含め数社が自動培養装置等を開発しているが、これらの装置等は１台で完結し、多様な再生医療製品の製造システムに対応することは困難である。このため、細胞培養の様々なプロセスを実行する装置群を自在に組み合わせて一連のシステムを完成する必要がある。

本年度は、国際標準化を意識した再生医療製品の製造プロセスに使用される装置群を無菌的に、かつ自在に分離、結合することが可能な無菌接続インターフェースの設計ガイドラインを作成することとした。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

再生医療製品の製造は、細胞の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためにも有用な製造システムの構築が期待される。再生医療製品の製造において、全てのプロセスが閉鎖空間内で無菌的に実施されることが必要である。しかし、CPC を用いた現在の製造プロセスでは、接続した２台の装置を分離すると、１台は必ず開放状態となり、外部環境からの汚染および内部環境の周辺への漏出を防止することはできない。さらに、現状では複雑で多様な再生医療製品の全てに対応可能な一貫した無菌製造システムは存在せず、複数のプロセスの中から機械化が容易な１つないし２つのプロセスを抜き出して製品化したものが多い。現在、必要な全てのプロセスを１台の装置で網羅可能な自動培養装置等の開発が行われているものの、これらは１台で完結しているため、将来的な応用を考えた場合、現在想定している操作やプロセス以外、必要な製品に対応しきれないことが考えられる。

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、組織再生により、構造・機能を復活させる先端的根治技術である。組織を再生するためには、細胞を操作した後、患者へ戻すプロセスが必要になるが、全く新しい治療技術であるため、各段階でそれを支える医療産業群を育成し、支援するために適切なガイドラインの策定が望まれている。しかしながら、再生医療においては、対象臓器、対象疾患、細胞ソース（自己か非自己か）、培養方法、組織化技術、使用医療材料などの条件ごとにガイドラインを設定する必要があり、再生医療一般のガイドラインに加え、最終製品の開発の観点を加味したガイドラインを策定する必要がある。

既に我が国では、皮膚、角膜、心筋、軟骨、骨などでは、再生医療の実用化が進みつつある。さらに皮膚、角膜、心筋再生などでは、臨床研究の段階を超えて、広く臨床適用される段階にきている。この角膜や心筋の再生技術には、我が国の独創的技術である細胞シート技術が活用されている。さらにこの細胞シートを製品として供給する企業も生まれてきており、これらの企業の活動を加速化するためにも適切なガイドラインが必要である。

一般的に、先進的な基礎研究で得られた知見に基づいて新しい医療法が開発され、安全かつ広く患者の治療に使われるようになるには２段階の臨床試験を経る必要がある。第１段階が臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）であり、第２段階が治験（医療化）である。

第１段階では、基礎研究の成果を元に新しい治療法が考案され、その安全性や有効性が科学的合理性をもって説明可能なレベルに達していることを確認し、被験者である患者への十分な説明と同意のもとで臨床研究が実施される。この段階で得られた結果により、この新しい治療法の有効性が実証され、臨床化、市場化への道が開かれる。臨床研究の前に説明可能なベネフィットが存在しなければならないが、この段階ではまだ十分には実証されておらず、当然リスクも伴う。このリスク最小化の努力と同時に被験者を守る十分な公的セーフティネットの整備も必須である。

第２段階では、臨床研究の成果を踏まえ、医療化すべき根拠が明確になり、リスクとベネフィットの比が明確になってきた治療法について治験を実施する。最終的には国の承認を得て一般化した治療法が確立し、製品化が進む。

この２つの臨床試験を迅速に進める体制を整えることが、行政側に求められた重要な課題で

ある。自己細胞を用いた再生医療の場合は、第１段階（臨床研究：トランスレーショナルリサーチ）にある技術が多いが、この段階に関しては、厚生労働省より平成 18 年 7 月（平成 22 年 11 月全部改正）に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が施行されており、医師と被験者の合意の元、この指針に従って臨床研究を実施することが可能になっている。細胞操作工程を医療機関内で実施することはもちろん可能であるが、臨床研究をより迅速に発展させるためには外部機関との連携も視野に入れることが必要であり、国民の要望にも合致する。こうした状況を鑑みると、企業が再生医療製品を製造する上での、製造プロセスに関するガイドラインを予め策定しておくことは十分に意義のあることである。上記の厚生労働省指針に加え、医薬発第 906 号、医薬発第 1314 号別添 1、薬食発第 0208003 号、および薬食発第 0912007 号等の通知が既に発出されており、これらの内容に準拠しつつ、再生医療の産業化を促進し得るガイドラインを策定することが肝要である。

無菌的に脱着可能な無菌接続インターフェースの開発により、再生医療製品の製造に関わる装置群を、無菌性の担保のもとに、製品化に必要な複数の機器・装置を自由に接合することが可能となれば、再生医療製品の製造企業は製品製造システム開発にかかる人手・時間・コストを大幅に削減できる。また、機器・装置開発側にとり、全工程を網羅する一貫したシステムの開発は多額の開発コストを要するが、無菌接続インターフェースを装置に組み込むことにより、単一装置の開発であっても再生医療分野に参入可能であり、トータルコストを低減することができる。また、日本発の無菌接続インターフェースが国内外の装置群に組み込まれることにより、日本が再生医療関連機器の開発で世界をリードすることも可能である。既に国際標準化機構（ISO）の再生医療関連の専門委員会（TC）である TC150（Implants for surgery）、TC194（Biological evaluation of medical devices）および TC198（Sterilization of health care products）において、再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。現在のところ、再生医療用途の培養装置や無菌操作プロセスに関しての規格はまだ存在せず、我が国が得意とするロボット技術と組み合わせたこれら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

本年度は、装置間の接続部における除染操作が、多様なインターフェース形状を持つ装置間の接続を実現できると考え、無菌接続インターフェース設計ガイドラインの策定に向けた活動をおこなった。本ガイドラインでは無菌接続インターフェースについての設計要件、及び、除染、オペレータトレーニング及び日常管理等について記載した。

3. ガイドラインの検討過程

合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討し、また、審査 WG との分担を明確にした上で、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織した。今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題をあらかじめ調査し､その点も考慮に入れたガイドラインの事務局案を作成し､委員会に諮る形で検討を進めた。

3 回の開発 WG 委員会と 1 回の開発 WG 委員会小委員会を開催し、各委員会では以下について議論が行われた。

3.1　第 1 回開発 WG 委員会　議事録概要

(1) 開催日時　　平成 22 年 10 月 26 日（火）　18:00～20:00
(2) 開催場所　　オフィス東京　４階 L 会議室（東京都中央区京橋１－６－８）
(3) 出席者

委員：浅野 茂隆（座長)、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、
小久保 護、小寺 良尚、田村 知明、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏
オブザーバ：山根 隆志（産業技術総合研究所）
経済産業省：門川 員浩、加藤 二子、吉野 正人、安達 昌孝
事務局：田口 隆久、廣瀬 志弘、本間 一弘

(4) 会議概要
1) 開会、出席者自己紹介、経済産業省委託元挨拶（吉野 正人、安達 昌孝）
2) 座長選出、座長挨拶（浅野 茂隆）
3) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題案の説明があった。
再生医療製品の製造において、１機器のみで製造を完結することは困難である。また、CPCでの製造はコスト面での懸念があるため､安全性を担保しつつ多様な再生医療製品を､効率的に製造するため､様々な装置を組み合わせ､統合するシステム化が必要である。本年度は､再生医療に用いる細胞培養･加工装置類を無菌的かつユニバーサルに脱着するための除染インターフェースの開発の必要性を鑑み､国際標準化を意識した「除染インターフェース設計ガイドライン」の策定をおこなうことで委員会としての合意を得た。
・紀ノ岡委員より、ISO/TC198/WG9委員会への参加報告を頂いた。
・小久保委員より､「除染インターフェースについて」に関する講演を頂いた。
・自己細胞を用いた再生医療製品製造の品質管理のハードルが高い現状を考えた場合、工程管理を厳格にすることで、品質管理のハードルを下げることができるのではないか。
・製造施設の中に細胞培養装置や関連機器をどのように設置していくのかも新しい課題である。アイソレータシステムの考え方を知り、その過程で、除染インターフェースの考え方を整理していくことが、将来の自動細胞培養装置開発に重要である。

・自己細胞の取扱いルールについては、「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」にて、規制緩和の方向で現在討議されている。CPCに関係するコストの低減化が期待されるため、需要が見込まれ、再生医療製品製造の外部委託の考え方にも馴染む「自動細胞培養加工装置」の設計ガイドライン策定にスムーズに繋げていくことが大事である。

4) 次回（第 2 回）WG 委員会の開催予定

平成22年12月14日（火）

・「除染インターフェース設計ガイドライン（案）」を作成し、次回のWG委員会にて討議することとした。

3.2　第 2 回開発 WG 委員会　議事録概要

(1) 開催日時　　平成 22 年 12 月 14 日（火）　18:00～20:00

(2) 開催場所　　オフィス東京　４階 L 会議室（東京都中央区京橋１－６－８）

(3) 出席者

委員：牛田 多加志、梅澤 明弘、紀ノ岡 正博、小久保　護、小寺 良尚、高木 睦、田村 知明、西野 公祥、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

オブザーバ：安佛 尚志（産業技術総合研究所）、片岡 正俊（産業技術総合研究所）、長瀬 喜則（医薬品医療機器総合機構）

経済産業省：門川 員浩、加藤 二子

事務局：田口 隆久、廣瀬 志弘

(4) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、第 1 回 WG 委員会の議事録（案）の確認

2) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題の説明があった。

本年度は、再生医療用途の除染インターフェースの開発に資する「除染インターフェース設計ガイドライン」の策定をおこなう。アイソレータシステムの考え方を知り、その過程で、除染インターフェースの考え方を整理していくことが重要。また、従来のCPCでの製造と比較したコスト低減化を把握しておくことが、将来の「自動細胞培養加工装置」の設計ガイドライン策定にスムーズに繋げていく上でも重要。以上の観点より、以下２名の委員より講演いただいた。

・平澤委員より、「バイオ、電子産業のクリーン・バイオハザード技術利用方法」に関する講演を頂いた。

・水谷委員より、「ランニングコスト抑制可能な再生医療機器製造施設の検討」に関する講演を頂いた。

・「除染インターフェース設計ガイドライン（案）」の内容について討議した。

・除染インターフェースを含む無菌チャンバーの設置環境について、特に清浄度レベルの考え方を整理する必要があるとの意見があった。

・その他の修正点、コメント等について、年内目処に意見を徴収することとした。

3) 次回（第 3 回）WG 委員会の開催予定

平成23年1月11日（火）

・「除染インターフェース設計ガイドライン（案）」について、詳細に検討することとした。

3.3　第 3 回開発 WG 委員会　議事録概要

(1) 開催日時　　平成 23 年 1 月 11 日（火）　18:00～20:00

(2) 開催場所　　オフィス東京　４階 L 会議室（東京都中央区京橋１－６－８）

(3) 出席者

委員 : 浅野 茂隆（座長）、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、小寺 良尚、高木 睦、田村 知明、西野 公祥、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

オブザーバ : 山根 隆志（産業技術総合研究所）、長瀬 喜則（医薬品医療機器総合機構）

経済産業省 : 門川 員浩、加藤 二子

審査 WG : 加藤 玲子、澤田 留美

事務局 : 本間 一弘、廣瀬 志弘

(4) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、第 2 回 WG 委員会の議事録（案）の確認

2) 除染インターフェース設計ガイドライン（案）の検討

・事務局より、現時点でのガイドライン（案）最新版の状況説明をおこなった。

「除染インターフェース」について、インターフェースは広く一般に使われている用語とは言い切れないので、用語の項で定義することとした。また、物資の受け渡しをするための用語に「ポート」も使われているため、タイトルについて再考することとした。

ISO/TC198/WG9のアイソレータ関係の専門家の意見も取り入れて、決定することとした。

日常管理の項、圧ホールド試験とガス検出法が例示されているが、新規に参入する企業の便宜のためにも、具体的な規格があると良いとの意見があった。

3) 次年度以降の取り組みについての議論

・紀ノ岡委員より、次年度以降の取り組み案について話題提供があった。

再生医療の産業化促進のため、タイムリーなガイドラインを策定していくことが重要である。今後、種々の規制がかかってきた場合、それをクリアしていくためのツールとしてのガイドラインといった考え方もある。培養装置、自動化、計測機器などは日本が技術優位にある分野なので、国際市場での優位性を獲得すべくガイドラインを整備していくべきである。来年度以降、再生医療製品の製造に関して、自動化、病院から製造施設への細胞・組織の搬入または製造施設から病院への搬出など、再生医療製品の運搬といった事項も製造プロセスに組み込んだガイドラインが有望な検討候補である。

4) 今後の予定について

・「除染インターフェース設計ガイドライン（案）」について、２月初旬を目途にWGとしての確定版に向けた改訂作業をおこなうこととした。

3.4　第 1 回開発 WG 委員会　小委員会　議事録概要

(1) 開催日時　　平成 23 年 2 月 18 日（金）　13:00～16:30

(2) 開催場所　　澁谷工業株式会社 ＲＰシステム森本工場会議室（石川県金沢市北陽台 2-1）

(3) 出席者

委員：紀ノ岡 正博、小久保 護、西野 公祥、水谷 学、山本 宏

オブザーバ：米田 健二（澁谷工業株式会社）

事務局：廣瀬 志弘

(4) 会議概要

1) 開会、出席者の自己紹介、小委員会の位置付け説明

2) 除染インターフェース設計ガイドライン（案）の検討におけるプロトタイプ機器の見学

・小久保委員より、澁谷工業株式会社で試作中の除染インターフェースの実物を用いて、システム概要の解説があった。

委員それぞれが、機構や操作方法を１つ１つ確認することを通して、再生医療に用いる細胞培養･加工装置類を無菌的かつユニバーサルに脱着するための除染インターフェース設計の基本的要件につき、今後ガイドライン（案）に盛り込むべきポイントの再確認をおこなった。

3) 除染インターフェース設計ガイドライン（案）の検討

・事務局より現時点でのガイドライン（案）の完成状況について説明があった。

2月4日締切で、委員から集めた意見、コメントを反映させたガイドライン（案）を用いて、改訂作業をおこなった。まず、「除染インターフェース」の名称について、再度検討をおこなった。無菌チャンバー同士を無菌的に接続させることが可能な機構であるため、「除染」ではなく「無菌」が相応しいとの意見があった。また、専門家の意見やオリジナリティーを考慮し、「インターフェース」は名称として残すこととした。従って、名称を「無菌接続インターフェース」とすることで、委員一同、合意した。

再生医療製品の製造において、１機器のみで製造を完結することは困難である。また、CPCでの製造はコスト面での懸念があるため、多様な再生医療製品を効率的に製造するため、様々な装置を組み合わせ、統合するシステム化が必要である。以上の観点を踏まえ、ガイドライン（案）の前文を全面的に改訂した。さらに、ガイドライン（案）の本文についても、変更名称および前文と齟齬が生じないことを目的に全面的に改訂した。

4) 次年度以降の取り組みについての討議

製造施設の中に細胞培養装置や関連機器をどのように設置していくのかは新しい課題である。アイソレータシステムの考え方の中で、無菌接続インターフェースの考え方を整理していくことが、将来の自動細胞培養装置開発に重要である。このような観点から、次年度は「自動化」について、ヒトとコンピュータとの関係を整理しつつ、その定義から考察し、細胞・組織および再生医療製品の輸送・運搬に関する事項も含めた「自動細胞培養装置を利用した製造プロセス設計ガイドライン」を検討していくのが相応しいとの意見で委員一同が合意した。

5) 今後の予定

本小委員会で改訂した「無菌接続インターフェース設計ガイドライン（案）」を委員全員に回覧し、2 月 28 日（月）を目途に WG としてのガイドライン（案）の確定版を作成することとした。

4. ガイドラインの検討結果

無菌接続インターフェース設計ガイドライン 2010（案）

1. 序文

再生医療用途での細胞調整は、人手による作業に頼る割合が多くなり、作業者からの微生物汚染を防ぐ対策が非常に重要な課題となる。このためアイソレータ技術を採用した先進的な培養システムの構築が試みられている。一方、本技術を採用した場合、多様な無菌操作への対応には、装置間を無菌的に脱着することが可能なインターフェースが求められる。

従来の医薬品製造設備では、RTP(Rapid Transfer Ports)またはDPTE(Double Porte de Transfert Etanche)を用いた接続システムが知られているが、インターフェース形状が円形であり、装置間の接続ではより汎用性のある機構が求められている。

本開発ガイドラインは、接続部において多様な形状を持つ装置間における、接続インターフェースを設計するための方針を規定する。また、関連する除染、オペレータに対するトレーニング、日常管理などについても記載する。

2. 用語

無菌接続インターフェース（Aseptic transfer interface）: 物品等の無菌移載を目的とし、無菌性を損なうことなく複数の無菌チャンバーを接続する装置。

アイソレータ技術（Isolator technology）: 隔離された空間において、除染により局所的な無菌環境を達成・維持する技術。

除染 (Decontamination) : 再現性のある方法により生存微生物を除去し、又はあらかじめ指定されたレベルまで減少させることをいう。

微生物(Microorganism) : 一般に、細菌、真菌、原虫、ウイルス等を総称するものであるが、この指針においては細菌及び真菌を指す。

無菌(Sterile) : 生育が可能な微生物が存在しないことをいう。

無菌チャンバー（Aseptic chamber）: 無菌操作を目的とする道具及び装置を収容する筐体（アイソレータを含む）。

滅菌(Sterilization) : 病原性、非病原性を問わず、全ての種類の微生物を殺滅し、又は除去し、対象とする物の中に微生物が全く存在しない状態を得ることをいう。

消毒(Disinfection) : 対象物の表面に付着した微生物を安全なレベルまで減少させ又は除去すること。

無菌操作(Aseptic processing) : 微生物及び微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料及び資材、構造設備並びに職員を管理した環境下において無菌医薬品に係る製品の無菌充てんその他の作業を行うことをいう。

3. 一般要件

1) 無菌接続インターフェースの設計においてはシステムの構造、除染を含む運転条件に関するリスク評価を行い、結果を仕様に反映すること。
2) 無菌接続インターフェースは、無菌チャンバーの無菌性を維持できる構造とすること。
3) 無菌接続インターフェースは、使用する除染剤に耐性のある素材を使用すること。
4) バリデーションの結果を基に、無菌接続インターフェース脱着作業に係る手順書を作成すること。

4. 除染

1) 無菌接続インターフェースの除染対象エリアは適用する除染剤に対して最も抵抗性を示す微生物を対象とし、その減少をバリデーションしたものであること。（一般的には芽胞の６ログの減少が適用される。）
2) 除染剤としては一般的に過酸化水素蒸気が使用されているが、これに限ったものではない。過酸化水素蒸気以外の除染剤としては、過酢酸のミスト又は蒸気、オゾンガス、二酸化塩素ガス等である。
3) 除染中の温度、湿度及び除染剤濃度が許容された範囲であること。
4) 除染中、除染剤の漏出により周囲作業環境、隣接する無菌チャンバー内の除染剤濃度が環境許容基準を超えないこと。
5) 除染工程の確立に当たって、又は日常の除染工程実施の際においては、以下の点を配慮すること。
   ⅰ) 必要に応じて除染対象エリア内表面が洗浄され乾燥していること
   ⅱ) 除染剤の投入量が予め定められた範囲であること
   ⅲ) 適切なバイオロジカルインジケータを選択すること
   ⅳ) 適切なケミカルインジケータを選択すること
   ⅴ) 除染対象エリア及び周囲の温度が予め定められた範囲であること
   ⅵ) 除染対象エリアの湿度が予め定められた範囲であること
   ⅶ) 除染剤の暴露濃度が予め定められた濃度以上であること
   ⅷ) 除染剤の暴露時間（除染時間）が予め定められた時間以上であること
   ⅸ) 除染剤の拡散が均一であること
   ⅹ) 予め定められた差圧が保たれていること
6) エアレーションプロセスがバリデートされていること。
7) 除染に使用するミスト、蒸気又はガスの特性、及びこれらの発生装置の運転を十分に理解した作業者がインターフェース脱着を行うこと。
8) 除染剤の使用前に、あらかじめ定められた除染剤の組成との同一性を確認すること。

5. 作業者のトレーニング

無菌接続インターフェースの使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

1) 無菌接続インターフェースの運転及び維持管理
2) 化学物質等安全データシートに基づいた除染剤の安全管理及び無菌チャンバーとの材料適合性
3) 脱着対象装置に特異な標準作業手順
4) 無菌接続インターフェース脱着作業のリスク評価

6. 日常管理

無菌接続インターフェースの日常管理には、少なくとも以下の事項を含むこと。

1) 除染を実施するときは、事前にリーク試験を行うこと。以下にリーク試験の例を示すが、リーク試験はこれらの方法に限らない。
   ① 圧ホールド試験（Positive Pressure Test: Guideline for Gloveboxes Second Edition AGS-G001-1998, July 1998）
   ② ガス検出法（Oxygen Analyzer: Guideline for Gloveboxes Second Edition AGS-G001-1998, July 1998）
2) 消耗資材について、維持管理のための計画を作成し、交換の時期を明らかにしておくこと。
3) 除染を実施するときは、除染に影響を及ぼすと考えられる適切な項目（例えば温度、湿度、ガス濃度等）について、あらかじめ定めた測定箇所において測定し、除染性能を確認すること。

7. 再適格性確認

再適格性確認及び結果の解釈に関する規定を予め定義すること。

5. 平成22年度の総括と今後の展望

我が国の再生医療技術は、世界のトップレベルにあり、経済社会に大きな波及効果をもたらすことが期待される革新的技術の１つと捉えられている。日本発の細胞シート工学の概念からも分かるように、再生医療技術は医療技術と工学的技術の融合が必須である。しかし、再生医療に求められる無菌性を担保した装置群間の接続方法は世界的に見ても存在していない。現在は、多様な組織を再生するにあたり、施設毎に CPC に代表される専用の製造システムの構築・維持、再生医療製品の安全性確保と品質管理などに膨大なコストがかかることから、優れた技術を保有しながらも、再生医療産業がなかなか発展しない現状がある。一方、再生医療製品の製造には、対象とする疾患に合わせた製造工程を柔軟に組み替える必要がある。個々の細胞操作に関する装置の局所無菌環境の構築技術は確立されつつあるものの、これらをユニバーサルに接続でき、かつ接続部の除染が可能な一貫したシステムの構築ならびにその技術は未整備の状態である。

本年度は、この現況も鑑みて、再生医療の産業化を推進するため、再生医療製品の製造に関わる各種装置群を無菌的に脱着可能な無菌接続インターフェースの設計ガイドラインの策定に向けた活動をおこなった。無菌性の担保のもとに、製品化に必要な複数の装置群を自由に脱着することが可能になれば、再生医療関連企業は製品の製造にかかる人手・時間・コストを大幅に削減できると考えられる。

本 WG での活動において、平成 20 年度は、筐体密閉型のアイソレータにおける細胞培養加工のための設計・開発ガイドラインを作成した。また、平成 21 年度は、アイソレータ設備に必須であるパスボックス（除染機能付き）の設計ガイドラインを作成した。本年度の無菌接続インターフェースの設計ガイドラインと合わせて、再生医療製品の製造プロセスにかかわる指針が着実に整備されつつある。

今後は、再生医療製品の製造プロセスにおいて、製品製造の効率化向上はもとより、取り違え・クロスコンタミネーションの防止、汚染防止および製品の品質向上を目的とした自動化（人手フリー）による製造プロセスに関するガイドライン、さらには、細胞・組織の採取ならびに再生医療製品の移植を担う病院機関と再生医療製品製造企業との間の運搬・搬入に関するガイドラインの策定が必要と思われる。また、本 WG での検討成果を ISO/TC198/WG9 をはじめとした国際標準の議論の中で活かしていくために、既に策定したガイドラインについて、英訳を進めるのと併行して、用語を含めた総合的な見直しをおこない、現状との整合性をとりつつ改訂版を策定することも大事な作業と思われる。

【参考資料】

１．　実証試験

[実証試験概要]

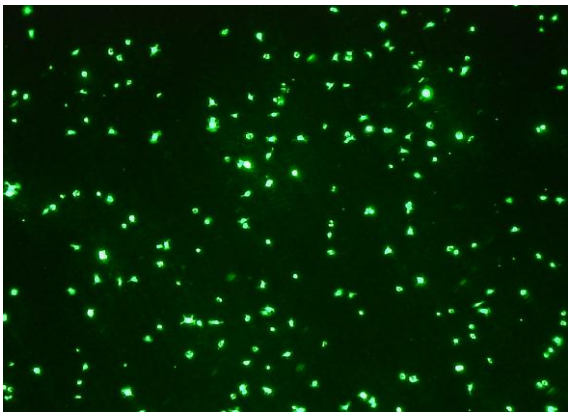
無菌接続インターフェースを利用したアイソレータシステムで細胞培養を実施する場合、あらかじめインターフェースを除染した後に、細胞を無菌環境に導入するため、通常のＣＰＣでの培養より、細胞等が培養工程に入るまでにより多くの時間を要する。また、グローブを装着しての操作になるため、通常の条件より、培養操作時間が長くなることが想定され、室温かつ低 CO_2 濃度下での培養による細胞の機能低下が懸念される。実証試験では、これらの要因が、細胞の接着、生存性および分化に及ぼす影響を検討した。

[方法]

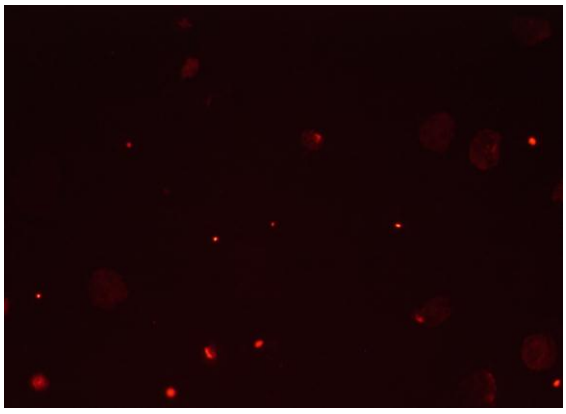
ラット骨髄由来の間葉系幹細胞（ＭＳＣ）をクリーンベンチ内（室温かつ低 CO_2 濃度下）で１２ウェルプレートに 5×10^4 cells/well となるように播種した。細胞をＣＰＣに搬入後、培養工程に入るまでの所要時間については、多くの施設が３０分以内としている現状を踏まえ、１群はＭＳＣ播種後、クリーンベンチ内で３０分間静置した後、インキュベータに導入した。他の１群はＭＳＣ播種後、クリーンベンチ内で６時間静置した後、インキュベータに導入した。インキュベータ導入後、２時間後における細胞の接着と生存性を Live/Dead 試薬を用いた蛍光顕微鏡観察で確認した（図１）。細胞の生存性を確認した後、ＭＳＣを骨分化誘導培地で３週間培養した後､骨分化能を位相差顕微鏡観察で評価した(図２)。

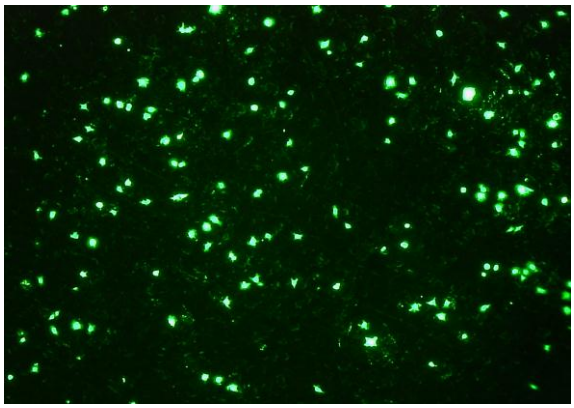
[結果]

（Ａ）



（Ｂ）





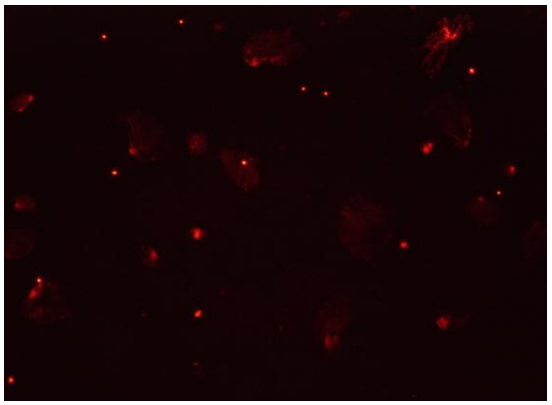


図１．ＭＳＣの蛍光顕微鏡像

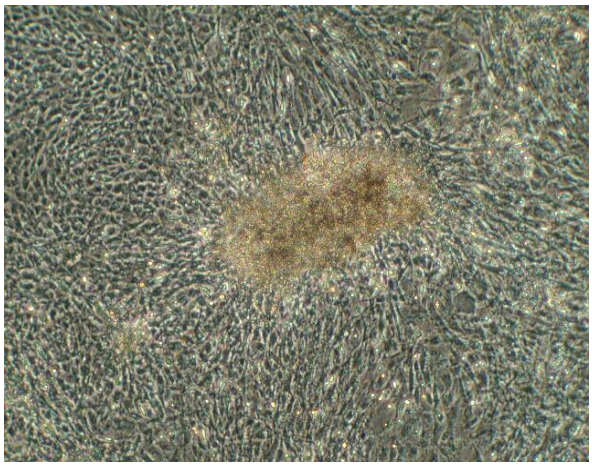
（Ａ）クリーンベンチ内で３０分間静置、インキュベータ導入後、２時間後における Live/Dead 試薬染色像。

（Ｂ）クリーンベンチ内で６時間静置、インキュベータ導入後、２時間後における Live/Dead 試薬染色像。

上図（緑色）は生細胞、下図（赤色）は死細胞をそれぞれ示す。

（Ａ）、（Ｂ）ともに、僅かながら死細胞の存在が認められるが、良好な接着性を示した。また、接着した細胞のほとんど全てが生存していることが示された。従って、クリーンベンチ内で６時間静置することによるＭＳＣの接着、生存に及ぼす影響は、通常の培養と同程度のものと確認された。

（Ａ）



（Ｂ）

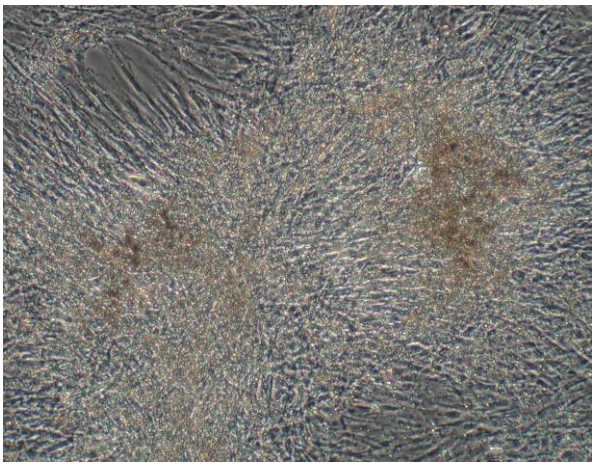


図２．ＭＳＣの位相差顕微鏡像

（Ａ）クリーンベンチ内で３０分間静置したＭＳＣを骨分化誘導培地で３週間培養後の位相差顕微鏡像。

（Ｂ）クリーンベンチ内で６時間静置したＭＳＣを骨分化誘導培地で３週間培養後の位相差顕微鏡像。

褐色の構造物は骨芽細胞と骨基質から構成される再生骨組織を示す。

（Ａ）、（Ｂ）ともに、増殖性、再生骨組織形成性に差は認められなかった。従って、クリーンベンチ内で６時間静置することによるＭＳＣの骨分化に及ぼす影響は、通常の培養と同程度のものと確認された。

Ｖ－２　再生医療分野（組織［軟骨］再生における有効性評価技術）

1. 当該技術分野の概要とガイドライン策定の意義

1994 年に Brittberg らによって自己培養軟骨細胞移植術が報告されると、細胞移植・再生医療技術により関節軟骨の完全な修復が可能となるとの期待が高まった。1995 年から米国では Genzyme 社が細胞単離･培養工程を事業化し､全世界で 1 万例以上の軟骨損傷へ臨床応用されている｡また、Lysaght らによれば 2007 年の再生医療製品の市場規模は 15 億ドルであり、Living skin equipment / cartilage の規模は 9 千万ドルと試算している。現在、ヨーロッパ各国やアジアの一部でも再生軟骨製品の開発販売が進んでいるが、日本ではジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの培養軟骨の申請中のみで、未だ製造販売には至っていない。

我が国は、再生医療に係わる基盤技術開発に優れ、新しい再生医療技術確立・普及化へのポテンシャルを有しており、産業への応用を見据えた、科学的根拠に基づいた製品の安全性評価を適正かつ迅速に進めるための共通した指標が最近になってようやく定められた。それは、厚生労働省から発出された平成 20 年 2 月 8 日付け薬食発第 0208003 号厚生労働省医薬食品局長通知、及び平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知であり、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するための基本的技術案件が定められている。軟骨再生医療に限ると、平成 21 年度の再生医療審査 WG により関節軟骨再生に関する評価指標（案）が作成され、その内容は既に平成 22 年 12 月 15 日付薬食機発 1215 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添１（参考資料１）として公表されている。

しかしながら、それらは安全性に重きをおいた指標であり、有効性に関する指標を今後、充実させる必要がある。一方、さらなる産業化には指標の国際標準化への取り組みも重要で、その事例として、東京大学牛田教授を中心とした活動として、”Implants for surgeryーQuantification of sulphated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis” の ISO　TC/ 150/SC7 への提案が挙げられる。

そこで、本ワーキンググループ（以下、ＷＧと記す）では、我が国における再生医療の普及に向けて、国際標準化も睨みつつ、軟骨再生における有効性評価技術の開発ガイドラインを策定することで、産業化推進のツールとして役立てることを目標とする。

2. ガイドラインの検討過程

合同検討会での指摘を勘案し、再生医療に関わる開発ＷＧの運営方針を産総研で検討した結果、既に海外で実用化が進められている軟骨を対象とした再生医療に特化して事務局の体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、軟骨再生に関わる工学研究者、臨床医、企業関係者を中心に委員会を組織した。今年度は、まず、海外動向も視野に入れて企業等の実情や開発を進める上での課題を考慮に入れたガイドライン項目の事務局案をまず作成し、それを元に１回の開発ＷＧ委員会で議論した後、さらには委員からメールで意見を集約し、次年度以降、具体的にガイドラインとして検討すべき項目を絞り込んだ。

2.1　第 1 回開発 WG 委員会 議事録概要

(1) 開催日時　　平成 22 年 2 月 4 日（金）　15:00～17:00

(2) 開催場所　　スタンダード会議室７階Ｄ会議室（東京都中央区京橋２－８－２０ 京橋ビル）

(3) 出席者

委員：牛田 多加志（座長）、安達 伸生、北村 信人、佐藤 正人、菅原 桂、
中村 憲正、堀井 章弘、渡辺 淳也

オブザーバ：澤田 留美（医薬品食品衛生研究所）、
長瀬 喜則（医薬品医療機器総合機構）、大塚 幸雄（産業技術総合研究所）

経済産業省：加藤 二子

事務局：弓場 俊輔（産業技術総合研究所）

(4) 議事次第

1) 第 1 回 WG 委員会開催の挨拶（事務局）
2) 配布資料の確認
3) 委員の自己紹介、座長選出、座長挨拶
4) 事業の経緯、目的等の説明
5) 今年度の実施内容、進め方等について
6) 評価手法の ISO 提案に関して（牛田座長）
7) 平成 21 年度次世代医療機器評価指標作成事業再生医療
審査 WG における討議内容に関して（中村委員）
8) 検討事項についての具体的討議

(5) 議事録

【事業の経緯、目的等の説明・今年度の実施内容、進め方について】

事務局からガイドライン項目（案）を提示し、それを基に委員会において具体的に検討を重ねていくこととなった。今年は開発ガイドラインの項目の決定を目標として、今日の委員会では提案に対して各委員の考えを集約することとした。さらに、このガイドラインは当然、企業の製品開発に活かしていくものであり、国際競争力を生むためにも、やはりガイドラインが国際標準化に資するものでないといけない。したがって、国際的に受け入れられるようなガイドライン策定のために、ガイドライン策定の最終段階では、国際標準化も念頭に置いて議論を進めていくこととした。

検討項目の討議に先立って、議事次第としては前後したが、座長に就任した牛田委員よりまず、国際標準化活動について説明を受け、次に平成 21 年度審査ＷＧ座長であった中村委員より本 WG が参考にすべき審査 WG の討議内容の概要について説明を受けた。

【評価手法の ISO 提案に関して】

ISO は、専門委員会(TC; Technical Committee)、さらに、その下に分科委員会(SC; Sub Committee)

があり、その下に作業グループ(WG)といった構成となっている。最終的に国際標準化という意味では、国際標準規格、これが ISO の何番という形で、それ以外にも PAS と呼ばれる仕様書、技術仕様書、技術報告書といったレベルのものも含めて議論する。

本開発 WG が関係する組織工学という意味では､現在は主に TC150 と 194 の 2 つが関連する。TC150 は Implants for surgery、TC194 は生化学的な安全性を主眼とした「Biological Evaluation of Medical Device」といったタイトルの TC である。この 2 つでティッシュ・エンジニアリングに関する標準化を議論する。

現在、牛田多加志（東京大学）が関与している TC150 の構成として、SC が計 7 個ある。主には Implants for surgery で、人工関節がメインだが、その中でいまから 5 年ほど前に SC7 ができ、Tissue-Engineered Medical Products(TEMPs)」と呼ばれるものが発足した。この中で現在、WG が 3 つ。WG3 が TEMPs for Skeletal Tissue。要するに筋骨格系の組織を対象とした TEMPs。これはリスクマネージメントという点で、TC194 とかなり重複するので、この活動を TC194 に持っていく動きがある。WG2 は安全性テストのガイドラインで、これは現在も継続審議中である。TEMPs の具体的な組織として、WG3 で Skeletal Tissue を扱っている。

SC7 は、タイトルは TEMPs だが、その事務局は日本が務めている。JISC（日本工業標準調査会、経済産業省）の中にある組織で、JIS 等を制定している。ISO では各国の標準局が代表となることが決まっている。そのうち､WG3 で日本から 2 件の標準化案を提案している。1 つが porous materials、もう一つが日本の牛田の提案である。その構成と内容について簡単に説明する。sGAG の測定法を文献で見ると、DMMB を使うものが圧倒的に多いので、標準化案としては DMMB を使ったバインディングアッセイを骨格にした。標準化案に上げるときには、必ずしも Round robin test は必要とされていないが、同じサンプルを複数の機関で、同じプロトコールで定量化したらどうなるかといった Round robin test を国内で行った。この提案を ISO の TC150/SC7 にかけ、毎回、年会の場所が変わりつつも、最後は 2010 年の 9 月に提案。提案したものは PWI というもので、まだ標準化案の手前の段階の案として、引き続き検討を続ける状況である。一方、堤定美（日本大学）が提案したものでは TR(Technical Report)として、採決の方向で承認される方向にある。本間一弘（産業技術総合研究所）も提案し、今後検討されていく予定である。それは、New Work Item Proposal(NWIP)で、先ほどの PWI の 1 つ手前のものである。いろいろな段階を経て最終的に ISO 標準化になる。科学技術振興調整費による牛田らのプロジェクトでは、まず、バイオ骨委員会でコンセンサスを得て、さらに上部のファインセラミックス協会でさらに国内のコンセンサスを得たというのが経緯である。

【平成 21 年度次世代医療機器評価指標作成事業　再生医療審査 WG における討議内容に関して】

本開発 WG において開発ガイドラインを今後、策定するにあたり、平成 21 年度審査ＷＧで既に討議された結果を踏まえることが重要である。その内容は「関節軟骨再生に関する評価指標」として、平成 22 年 12 月 15 日付薬食機発 1215 号で厚生労働省から公表されたが、再生軟骨の製品、非臨床評価に重きを置いた記載となっている。そこではまず、対象を軟骨細胞に限らず、間葉系幹細胞も具体的なターゲットにしている。また、製品は自己細胞・同種細胞由来のものを対象にしている。特に、原材料として採取されるドナーの細胞・組織が移植部位の細胞・組織と同様の基本性能を持つ場合を相同使用と言うが､非相同使用も併せ､両方に対処できる指標とした。

具体的には細胞数および生存率、細胞の培養期間の妥当性、確認試験、細胞の純度試験、力学的な適合試験、効能を裏付ける品質試験がある。さらに、製品の安全性試験、非細胞材料および最終製品の生体適合性、細胞の造腫瘍性・過形成という課題もある。また、効力または性能を裏付ける試験、体内動態については、欧州の医薬局(FDA)、EMA の軟骨のためのインプラントに対する具体的なガイドラインも参考に、評価指標を策定した。

【検討項目に関する具体的討議】

ガイドラインで策定すべき非臨床評価法については、軟骨製品によって品質指標が異なり、規格のようなものまで言及するのは難しいが、これまで製造に携わった企業の意見を重視する。また、臨床評価できない項目を非臨床評価で補完する意味で動物試験には注目すべきで、適応疾患に対応する動物モデルは議論の対象とする。

次に、臨床評価法については、臨床試験の項で触れられていない適応、評価法、エンドポイント等の具体例を開発ガイドラインで示すことができるとよい。開発コストで治験に最もコストをかけている企業としては、参入するのに、症例数、観察期間等の臨床試験の規模を知る上で具体例の例示は大変参考になる。ただし、製品によって適応も異なり、臨床評価についても非臨床評価同様、これまで実際に開発を行ってきた企業側の意見を元に議論を進める方法が現実的である。また、世界的にエンドポイントを自覚評価で決めている現状には問題があり、それを解決する評価法として有望視されているのが MRI である。MRI に関するＷＧを組織した ICRS とも連携をとりつつ、ガイドラインを策定できれば、国際標準化活動にも繋がるであろう。

本開発 WG では、セルフリー製品も将来の産業化、商品化を考えると、開発対象として議論すべきである。また、非相同使用の場合、製品として未成熟なものを移植する点が他の医療機器と比べて特殊であり、こうした再生軟骨の特性を勘案したガイドラインであれば、海外でも同じ水準で議論可能と考える。さらに、企業の製造では、今後、出荷検査等の品質評価にかかるものも含んだ製造コストの問題が無視できない。すなわち、製品の品質保証をしつつ、いかに合理的かつ低価格にするか考えないと、国際競争で勝ち残れない。そこで、本ガイドラインには同じ結果が出るような安価な代替法があるのか、あるいは、ある臨床評価の代替として非臨床評価ができるかどうか、という産業化を後押しするような視点もぜひ盛り込みたい。

2.2　開発 WG 委員会の基本的な考え方

2.2.1 評価技術

(1) 品質管理技術（力学試験）

in vitro での培養軟骨の評価や、動物モデルでの修復箇所の力学試験として、indentation 試験、圧縮試験、応力緩和試験、動的圧縮粘弾性試験、動的ずり粘弾性試験などがある。軟骨組織が主に圧縮荷重を受ける組織なので、多くの場合に上記の試験が行われている。様々な評価試験が行なわれているが、規格化された試験条件がないのが現状である。均質な工業材料と異なり、組織の成熟の程度や軟骨特有の粘弾性特性により、力学特性が試験条件に依存するので、統一的に評価するには試験方法と試験条件の規格化が重要である。また、特殊な装置を使用するのではなく、多くの施設で広く対応が可能なことなどを考慮に入れて、いくつかの試験方法について規格化が望まれる。

① 動物モデル

小動物から大型動物まで様々なサイズの動物が試験に使用されるが、動物サイズの違いはそのまま欠損部のサイズに関わることで、力学試験はこの試験サイズにも影響を受ける。サイズや厚みの違いから、試験条件を比例的に変更しても、やはりその値は動物によって変化する。したがって、健側等へのコントロールの設定は不可欠である。また、動物による治癒期間の違いもあるので、処置後のいずれのタイミングで評価を行なうかなど動物ごとのガイドラインも重要であると考える。

② 足場材料

再生軟骨の力学特性は、足場材料の特性に依存する。生体吸収性材料であるか否かも大きな要因である。生体吸収性でない場合、力学特性は足場材の物性に依存しつつも、時間とともにその力学強度は向上する。ただ、再生部位の力学特性は足場材料の物性に依存するので、単にその値が高いことが再生された組織の優越に直結するものでなく、良好なものであるかの判断は組織学的な評価や生化学的な評価との併用が必要である。一方で、生体吸収性材では、ある期間で物性がピークをむかえ、その後減少することも懸念される。さまざまな生体吸収性材料ごとで分解速度が異なる場合、やはりどのタイミングでの計測値をもって評価するかが重要になる。力学試験は、再生組織の成熟の程度を定量的に判断するには有効な方法である。新しい手技や足場材料が開発されその有効性を考える場合、上記のような理由でなかなか再生組織の物性の絶対値の決定が難しく、コントロールとの比率で比較することになる。そのためには、試験方法や試験条件をどのように設定し、上記のように動物種や足場材料といった条件によるデータの互換性をどのように考えるかが重要である。

2.2.2 非臨床評価（特に動物試験）

① 動物種の選択

動物種の選択は、ASTM【F2451-05(2010)】の Standard Guide for in vivo Assessment of Implantable Devices Intended to Repair of Regenerate Articular Cartilage に詳しく記載されており、関節軟骨が移植実験に使える大きさで、飼育が容易で、様々なバックグラウンドデータが揃っていることを条件と考えると、ウサギやイヌ、ミニブタが適切かつ実際的であると考える。手術的加療による操作が含まれる場合、必然的に動物モデルはある程度大きなものが要求される。これは、手技の均一性、正確性を保つためである。

げっ歯類は、自然治癒しやすいばかりでなく、手術的操作で容易に骨化や骨棘形成を生じ易いので注意すべきである。ウサギモデル以上の大きさの動物でないと、手技の均一性、正確性の観点からすると、再現性に不安が残る。

②適応疾患と動物モデルの選択

適応疾患に対応する動物モデルは変わるし、有効性の評価も変わる。

外傷性の軟骨損傷の有効性と安全性の評価を目指すのであれば、骨軟骨欠損モデルを使えばいいし、広く変形性関節症まで含めるのであれば、骨軟骨欠損モデルだけでなく、軟骨部分損傷モデルでも有効性を確認する必要がある。

③欠損の作製

適応疾患に対応した軟骨欠損の作製方法や、自然治癒が起こらない、いわゆる critical size を示

すことは重要である。ただし、critical size の値が妄信されることは危険なので、試験デザインにおいて自然治癒は起こらない条件であったことを示す陰性対照群の重要性にも言及すべきである。一般に、げっ歯類は自然治癒が起こりやすいと言われているので、げっ歯類で移植実験を行う場合は、必ず欠損群を陰性対照に置き、自然治癒による効果ではないことを確認すべきである。

④エンドポイント

臨床と同じく、安全性と有効性の観点からモデルごとに設定が必要である。これには、各種の評価方法があるので、動物ごとに設定すべきである。

動物モデルでは、ヒトと同じ条件での画像検査は困難な場合があり、必ずしも適さない場合があるが、その場合でも、動物実験でしか得ることのできない（できにくい）組織学的な評価は必須である。臨床では得るのが難しい「組織標本」が得られるというのが、動物試験の最大の意義なので、具体的な方法（サンプルの採取、染色法、スコア化等）について記述があると良い。いわゆる「常法」や，既に知られているスコアについてはガイドラインを参照できるようになっていると便利である。また、生化学的指標として何をどのような方法で測定するのが良いか（色素結合法による sGAG 測定など）、分子生物学的指標としてどのような分子が使えるのか、文献も引用する形で示すと良い。また，移植部位の力学的評価については、FDA の Guidance for Industry にも記載はあるが、具体例はない。WG において具体例を含めた評価方法を示すことができれば、大変参考になる。

⑤画像評価

組織像の評価が容易なので、画像診断の必要性は少ない。しかし、非侵襲的なので、同一検体の経時的評価などには極めて有用である。対象とする実験動物のサイズにもよるが、ウサギなどでも 7T 等の超高磁場 MRI を使うと、詳細な評価が可能である。一方、欠点としてこのような特殊な MRI 撮像が出来る施設が限られてしまうことである。

(3) 臨床評価技術

① 適応疾患、選択基準

まずは外傷性軟骨欠損など限局性で頻度も高く、製品の臨床応用が比較的容易な疾患を対象とし、変形性関節症と広範な軟骨損傷は本ＷＧとは別に議論すべきである。

ただし、「軟骨欠損」という言葉と、「外傷性軟骨欠損」「離断性骨軟骨炎」「変形性関節症」といった疾病名との関係が明確になっておらず、審査の場でもしばしば誤解を招く原因となっている。この点について WG では最初に認識を一つにしたうえで議論を進めたい。

② 試験デザイン

再生医療製品は、医薬品や医療機器とは事情が全く異なる。特に自家製品については本当に比較試験がなじむのか、疑問が残る。海外での治験や、臨床研究を論文にする場合には RCT が推奨されているが、自家培養軟骨移植において、特に日本の国内において RCT が本当に望ましい姿なのか、議論が必要である。

また、比較試験を実施することさえも、必須なのかどうか、それが現実的に可能なのかどうかも重要な点である。さらには、対照群を置くならば、無処置群なのか、既存治療法も考えて、RCT の実施可能性を議論すべきである。

また、自家細胞移植の場合に例数がどれくらいあれば良いのか、これは医学統計という科学的

な観点と、実際の医療上の観点と両方バランスが取れた例数に設定する必要がある。この点は、重要な課題であるにもかかわらず参照すべきガイドライン等も存在しないため、委員会で議論したい。企業が治験を実施する際に、例数がどれくらい必要かというのは、観察期間が何年必要かということと共に、費用・時間の面でとても重要な判断材料となる。

③ 有効性の指標

臨床症状、関節鏡所見、MRI 等が主だと思うが、それぞれについて、どのような評価方法（オーソライズされたスコア等）があるのか、また、それぞれの特徴や長所・短所について盛り込む必要がある。最先端の技術を取り入れることの大切さもあるが、それとは表裏一体に、国内医療機関の実状や既にオーソライズされた方法で評価することの重要性も鑑みて、バランスの取れたガイドラインが望まれる。

④ 画像診断評価

<u>レントゲン</u>

自家培養軟骨細胞移植などの評価には実際にどの程度有用かは難しいところだが、OA 評価の standard でもあるので、Kellgren-Lawrence 分類での評価は加えるべきである。

<u>MRI</u>

いくつかの評価法が推奨されているが、総合的な評価法としては MOCART(magnetic resonance observation of cartilage repair tissue)が認知度、有用性、簡便性からも現状では最も有用ではないか。MOCART にも当てはまるが、現在の MRI 評価基準は 1.5T 以上の静磁場強度の機器を使った評価が前提とされており、撮像シーケンスや空間分解能などに関しては、各 MRI ベンダーの違いはあるにせよ、ある程度統一した基準を示す必要がある。

質的評価に関しては、現在有用性がある程度認知され、かつ一定以上の技術を有する施設であれば撮像可能な方法として、1) dGEMRIC(delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage)、2) T2 mapping、3) T1rho mapping 等が挙げられるが、それぞれ長所・短所がある。

dGEMRIC は有用な再生軟骨の質的、定量的評価法であるが、ガドリニウム造影剤の倍量投与や 2 時間近い投与後の待機が必要になるため、金銭的、手技的にも評価に加えるのは困難である。おそらく T2mapping、または T1rho mapping が有望と考えられるが、今後検討が必要である。また、侵襲的な検査ではあるが、治験の間は、術後約一年での再鏡視、及び出来れば biopsy による組織採取は治療効果判定の golden standard として必要ではないか。特に、質的 MRI 評価を項目に加えない場合には、それが唯一信頼のおける質的評価法と考える。

<u>関節鏡</u>

侵襲的ではあるが、MRI 評価の限界も考え合わせると、現在のところ、関節鏡評価は必須と考える。評価基準は ICRS のもので良いのか検討が必要である。この時に可能であれば、硬度などの力学的評価も行うべきである。

2.2.2 評価項目

事務局から具体的検討項目（素案）を提示し討議した。前述のように個別の評価技術に対して詳細な議論を行った結果、以下に検討したガイドライン項目（案）を示す。本 WG としては、いずれ早急に検討すべきであることを提言したい。

組織（軟骨）再生における有効性評価技術
開発ガイドライン項目 2010（案）

●品質管理
①細胞評価
②製品の安定性評価
③力学試験

●非臨床評価
①生化学的評価
②組織学的評価
③分子生物学的評価
④動物試験
⑤形態学的評価

●臨床評価
①疼痛
②関節機能等改善の臨床症状
③機能評価
④画像診断評価

3. ガイドラインの検討結果の総括と今後の展望

審査 WG における評価指標は安全性という観点から策定されたが、一方、本開発 WG では、有効性という観点からのガイドラインの策定を目指している。その有効性評価のためにはどのような評価試験が必要であるかについて議論を行い、意見の集約を図った。

本開発 WG は、臨床系の委員、工学系の委員、企業からの委員 11 名で構成されている。それぞれの立場から、有効性評価に関する意見が出され、おおよそ以下のようにまとめることができる。

まず、本ガイドラインが対象とすべき再生医療製品（軟骨）で、既存治療法に比べ高い有効性、経済的効果が得られること、現行の手術療法では対応困難な欠損や疾患に対応する必要がある。一方で、製品の臨床応用がまず比較的容易な疾患に対応する必要もあることなどから、外傷性軟骨欠損、離断性骨軟骨炎など限局性で頻度も高い疾患を治療するための製品のためのガイドラインの策定が適当と考えられる。

有効性評価は、大きく非臨床評価と臨床評価とに分かれるが、委員会では、特に企業からの委員の意見として、臨床試験プロトコールに対する要望が強く出された。一方で、本 WG としては有効性評価技術を ISO に提案していくことも視野に入れており、その意味では非臨床、臨床にかかわらず具体的な評価技術についても議論していく必要があると考える。

非臨床評価においては、一般的な生化学的評価、組織学的評価の他、軟骨組織特有の評価として力学的評価が重要であると考えられる。力学的な評価においては、評価項目は多数あるが、その中で各施設において確実に実行できる試験を選択して記述されるべきであると考えられる。組織学的な評価には、すでに幾つかの評価スコアが存在し、ガイドラインにおいても、それらを的確に参照できるように記述されることが望まれる。一方，動物モデルにおいては、自然治癒しない欠損モデル、しかもウサギ以上の中・大型動物モデルが適切であり、対象となる製品により骨軟骨欠損または軟骨部分欠損をモデルとして選択する必要があると考える。

非臨床、臨床に拘わらず、画像診断評価は重要な評価プロトコールとなり得ると考える。特に、MRI を用いた評価法については、MOCART(magnetic resonance observation of cartilage repair tissue)をベースに数多く評価が行われており、さらに 1) dGEMRIC(delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage)、2) T2 mapping、3) T1rho mapping など、質的な評価法についても検討すべきであると考える。

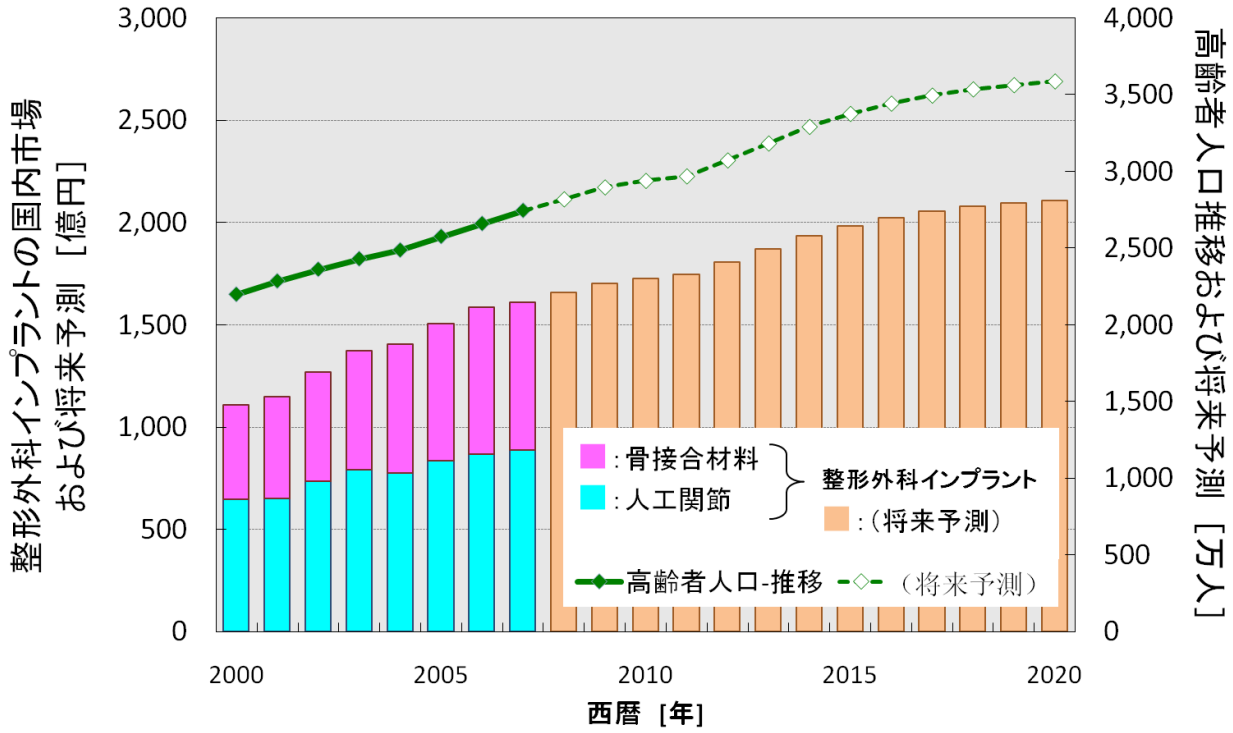
最後に、臨床評価デザインにおいて、本 WG が対象とする再生軟骨製品の臨床評価は，ランダム化比較試験の手法を適用すべきか検討する必要があると考える。また、比較試験の是非、対照群の選択、妥当な例数について、再生軟骨製品に限定した議論を進める必要があると考える。

以上、本開発 WG 委員会において議論の俎上に載ったものをまとめたものであるが、組織（軟骨）再生の有効性評価技術ガイドラインの策定に向けて、議論をさらに早急に発展させていく必要がある。

Ｖ－３　　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入（インプラント）する手術が急速に増加する傾向にある(図１)。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などからカスタムメイド化が可能となりつつある。人工股関節（人工骨頭を含む）を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



日本の将来推計人口(2006 年 12 月推計)／国立保障・人口問題研究所 および
メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析(2008 年版)／矢野経済研究所
図 1　インプラント市場の予測

2. ガイドライン作成の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、早期に多品目の製品を実用化することで、国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性（カスタムメ

イド）インプラントが求められている。高生体適合性インプラントの活用により、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現、インプラントの長寿命化（耐用年数の増加）、再置換手術の減少、再手術のしやすさおよび成績向上等数々の患者に対するメリットが増加する。

3. ガイドラインの検討概要

3 回の開発 WG 委員会を開催(9 月 29 日、11 月 24 日、1 月 19 日)し、カスタムメイド人工股関節に関する開発ガイドラインを議論した。また、臨床的な必要性を把握するためのアンケート調査、カスタムメイド製品の開発動向調査、文献動向調査および耐久性を中心に実証試験を実施した。

主な検討内容としては、患者個々の求める性能と骨格構造に最適化されたカスタムメイド人工股関節に関する開発ガイドラインの取りまとめ、カスタムメイド人工関節を開発する際に有用となる考え方、技術動向、および力学試験項目などに関して検討した。

3.1　平成 22 年度における検討内容

(1) 開発ガイドラインの適応範囲

高生体適合性（カスタムメイド）インプラントとは、基本となるインプラント（例えば、既存の承認済みインプラント）を、さらに個々の患者に適合する性能および骨格構造となるように最適化されたインプラントである。このガイドラインは、カスタムメイド人工股関節（人工骨頭を含む）を開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタム製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な機械的試験方法などに関して記述する。

(2) 必要な技術イメージ

① 基本となるインプラントの承認・製造販売の実績を有する。
② 医師との密接な連携により、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。
③ カスタムメイド製品の力学的安全性（機械的性質）の検証（確認）および品質を検査できる技術を有する。
④ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

(3) 必要とする症例のイメージ

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例においては、特に、高生体適合性インプラントが必要となる。

Ⅰ. 先天異常
①骨・関節の先天異常
②骨・関節の発育異常
③先天性骨系統疾患
④代謝性骨疾患等

Ⅱ．外傷
①骨折（変形治癒等）
②関節内骨折
Ⅲ．疾病　ー　　関節疾患
①感染症（重度骨欠損等）
②関節リウマチ（ムチランス型等）
③変形性関節症
④骨粗しょう症等
⑤その他
Ⅳ．再手術
①先行する骨切り手術後の再手術
②人工関節再置換

これらの疾患に基づくインプラント置換手術は、2015 年までには 20 万件に急増するとも言われている。これらの一定割合の症例においては、骨形態の異常により、高生体適合性インプラントが必要と考えられる。特に、長寿命化の影響で再置換手術が増加傾向にあり、高生体適合性インプラントの必要性が増加している。

(4) 力学的性能試験

図 2 に例示したように高生体適合性インプラントは、必要最小限の変更により高い適合性を得ることを目的とする。そのため、製品形状の改善により骨格構造との適合性は向上するが、最適化による耐久性の低下はないものと考えられる。耐久性への影響が懸念される場合には、力学試験および耐久性試験などによる強度評価を行う。

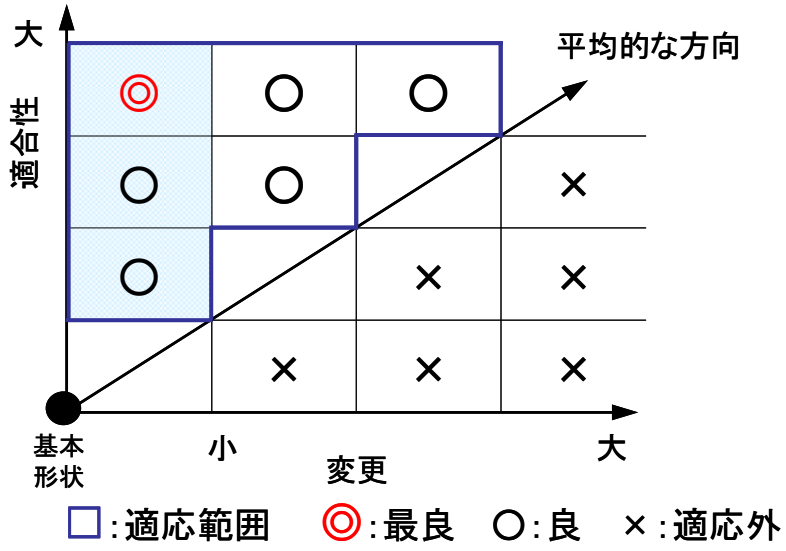


図２　高生体適合性インプラントの範囲

4.ガイドラインの検討過程

4.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日　平成 22 年 9 月 29 日(水)

(2) 配布資料

資料 1-1　委員関連リスト、事業の目的、昨年度の内容、本年度の実施内容および力学試験に関するパワーポイント資料

資料 1-2　カスタムメイド人工股関節文献

資料 1-3　関連通知リスト

資料 1-4　カスタムメイド人工股関節開発ガイドライン（素案）

(3) 出席者

委員：勝呂 徹（東邦大学）、龍 順之助（日本大学総合科学研究所）、齋藤 知行（横浜市立大学大学院）、山本 謙吾（東京医科大学）、久森 紀之（上智大学）、大谷 卓也（東京慈恵会医科大学）、神野 哲也（東京医科歯科大学）、土居 憲司（ナカシマメディカル株式会社）、佐藤 徹（株式会社オーミック）、上野 勝（日本メディカルマテリアル株式会社）、住谷 健二（瑞穂医科工業株式会社）、伊藤 由美（日本ストライカー株式会社）、若林 尚伸（バイオメット・ジャパン株式会社）

オブザーバ： 松本 政浩（バイオメット・ジャパン株式会社）、國岡 敏明（ナカシマメディカル株式会社）

経済産業省：安達 昌孝、吉野 正人

国立医薬品食品衛生研究所：迫田 秀行、石川 格

事務局：岡崎 義光（(独立行政法人産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

開催にあたり、自己紹介後、座長として、東邦大学勝呂徹先生が選出された。また、ガイドライン事業に関して今までの経緯が事務局より説明された。

- 本年度の開発 WG 委員会は、3〜4 回開催(9 月 29 日、11 月 24 日、1 月 19 日）: 16 : 00〜18 : 00、 オフィス東京　4 階　L 会議室で行うこととした。
- 人工関節のカスタム化の必要性について、勝呂座長より説明があった。
- 人工股関節学会での展示などでは、アジア人の形状の製品が既に数多く認可・発売されており、必ずしもフルカスタムでなくても対応できる状況にある。今年度は、カスタムメイド人工股関節の開発ガイドライン策定に向けて検討することとなった。
- 臨床上の必要性を把握するためのアンケートの実施(2 回ぐらいに分け実施)、および文献・報告書等の調査を行いその必要性を把握することとした。
- 実証試験（耐久性試験および材料力学解析に必要な基礎データの取得、応力集中の影響の検討など）を可能な限り実施し、ガイドライン策定に反映させることとした。

4.2 第 2 回開発 WG 委員会

(1) 開催日　平成 22 年 11 月 24 日 (水)

(2) 配布資料

資料 2-1　第 1 回委員会議事録案
資料 2-2　文献情報のまとめ
資料 2-3　アンケート中間報告
資料 2-4　カスタムメイド人工股関節開発ガイドライン
資料 2-5　ステムの耐久性評価に関する文献

(3) 出席者

委員：勝呂 徹（東邦大学）、龍 順之助（日本大学総合科学研究所）、齋藤 知行（横浜市立大学大学院）、松下 隆（帝京大学）山本 謙吾（東京医科大学）、大谷 卓也（東京慈恵会医科大学）、神野 哲也（東京医科歯科大学）、佐藤 徹（株式会社オーミック）、上野 勝（日本メディカルマテリアル株式会社）、住谷 健二（瑞穂医科工業株式会社）、伊藤 由美（日本ストライカー株式会社）、若林 尚伸（バイオメット・ジャパン株式会社）

オブザーバ： 松本 政浩（バイオメット・ジャパン株式会社）、國岡 敏明（ナカシマメディカル株式会社）

経済産業省：安達 昌孝、吉野 正人

国立医薬品食品衛生研究所：迫田 秀行、石川 格

事務局：岡崎 義光、山根 隆志、安佛 尚志（独立行政法人産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

- 人工股関節のカスタム化の国際動向に関して、勝呂座長より情報提供があった。
  さらに、カスタムメイド人工股関節のカスタム化項目について詳細な検討を行った。
- 臨床上の必要性をさらに把握するために２回目のアンケート調査を実施することとした。
- 実証試験（耐久性試験および材料力学解析に必要な基礎データの取得など）を可能な限り実施し、ガイドライン策定に反映させることとした。

4.3 第 3 回開発 WG 委員会

(1) 開催日　平成 23 年 1 月 19 日 (水)

(2) 配布資料

資料 3-1　第 2 回委員会議事録案
資料 3-2　カスタムメイド人工股関節開発ガイドライン（案）
資料 3-3　文献資料

(3) 出席者

委員：勝呂 徹（東邦大学）、龍 順之助（日本大学総合科学研究所）、齋藤 知行（横浜市立大学大学院）、松下 隆（帝京大学）、久森 紀之（上智大学）、大谷 卓也（東京慈恵会医科大学）、神野 哲也（東京医科歯科大学）、國岡 敏明（ナカシマメディカル株式会社）、佐藤 徹（株式会社オーミック）、上野 勝（日本メディカルマテリアル株式会社）、住谷 健二（瑞穂医科工業株式会社）、伊藤 由美（日本ストライカー株式会社）、若林 尚伸（バイオメット・ジャパン株式会社）

オブザーバ： 松本 政浩（バイオメット・ジャパン株式会社）、土居 憲司（ナカシマメディカル株式会社）

経済産業省：加藤 二子

国立医薬品食品衛生研究所：迫田 秀行、石川 格

医薬品医療機器総合機構：藤井 道子

事務局：岡崎 義光（(独立行政法人産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

・ カスタムメイド人工股関節の開発ガイドライン案に関して審議を行い、了承を得た。人工膝関節に関しては、アンケート調査を中心とし、次年度以後に開発ガイドラインを検討することとした。

・ 今回の委員会で本年度の委員会は終了とし、アンケートのまとめ方、報告書の作成、また経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告内容は、座長および事務局に一任することとなった。

・ 開発 WG 委員会としては、需要が多いカスタムメイド人工膝関節の開発ガイドラインの検討を、今後継続してお願いすることを委員会の総意として決定した。

5.ガイドラインの検討結果

高生体適合性インプラントを開発する際の基本的な考え方を、以下のとおり取りまとめた。

5.1　高生体適合性インプラントの開発に関するまとめ、アンケート調査および実証試験

3 回の開発 WG 委員会を開催し、カスタムメイド人工股関節の開発ガイドライン案をまとめた。また、臨床的な要望を把握するためのアンケート調査を実施した。さらに、カスタムメイド人工股関節の力学的適合性を評価するための基礎的な関係式および試験方法をまとめるため、可能な限り実証試験を実施した。

カスタムメイド人工股関節を開発するためのガイドラインに関して、適応範囲、引用規格、用語および定義、製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、機械的試験、附属書 A カスタムメイドの考え方、附属書 B カスタムメイド製品を必要とする症例、附属書 C 人工股関節摺動部の耐久性および摺動特性、附属書 D 寛骨臼シェル（ソケット）のカスタム化に対する機械的試験の考え方、附属書 E 大腿骨ステムのカスタム化に対する機械的性質の考え方、および関連規格などを検討した。

さらに、関連する主たる文献を調査し、期待される臨床効果と必要とする理由、ポイントの要約などについて取りまとめた。その結果を「文献情報のまとめ」として巻末に示した。

アンケート調査について：

国内における臨床的な要望を把握するために、カスタムメイド人工関節に関するアンケート調査を実施した。調査内容は、巻末の「参考資料」に示す。図 3 に、臨床医からの回答をまとめた。その結果、臨床的にも患者個々の症例に合うような製品が求められていることが明らかとなった。さらに、非常に多くの製品デザインに関連した要望が寄せられた。今回の調査により、今回のカスタムメイド人工関節の開発ガイドラインの必要性とカスタムメイド化の内容に関する要望が強く実感された。

アンケート調査結果

人工関節のカスタムメイド化の臨床医からの必要性の把握

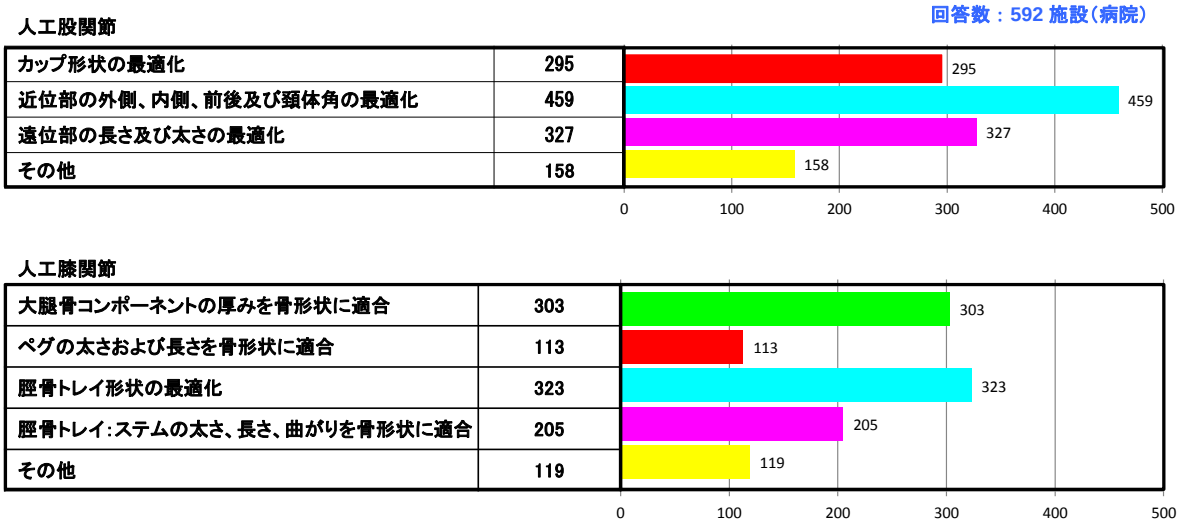


図 3 アンケート調査結果

実証試験として、人工股関節の耐久性等の力学試験結果と素材の疲労特性の関係式を得るため、実際の製品を用いた耐久性試験および実際の製品から採取した試験片を用いた疲労試験を実施した。

主たる試験結果を、図 4 および図 5 に示す。

図 4 に人工股関節摺動部の耐久性に関する実証試験結果を、図 5 に人工股関節大腿骨ステムの耐久性試験結果を示す。

これらの結果から、製品を構成する素材の疲労強度と製品形状を反映させた耐久性に関する関係式を得ることができた。試験方法および実証試験の結果を、本開発ガイドライン案の附属書としてまとめた。

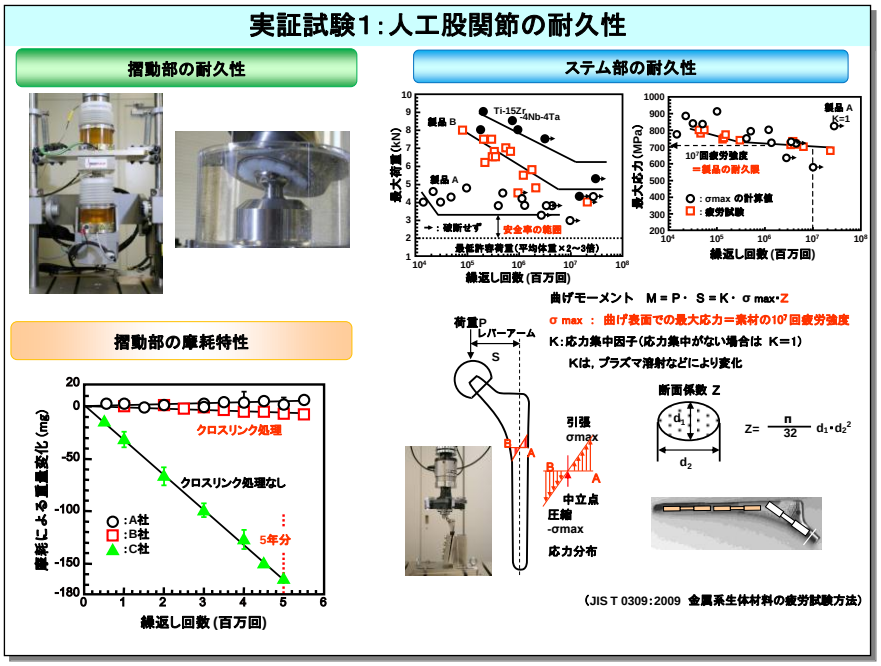


図 4　人工股関節摺動部の耐久性に関する実証試験結果

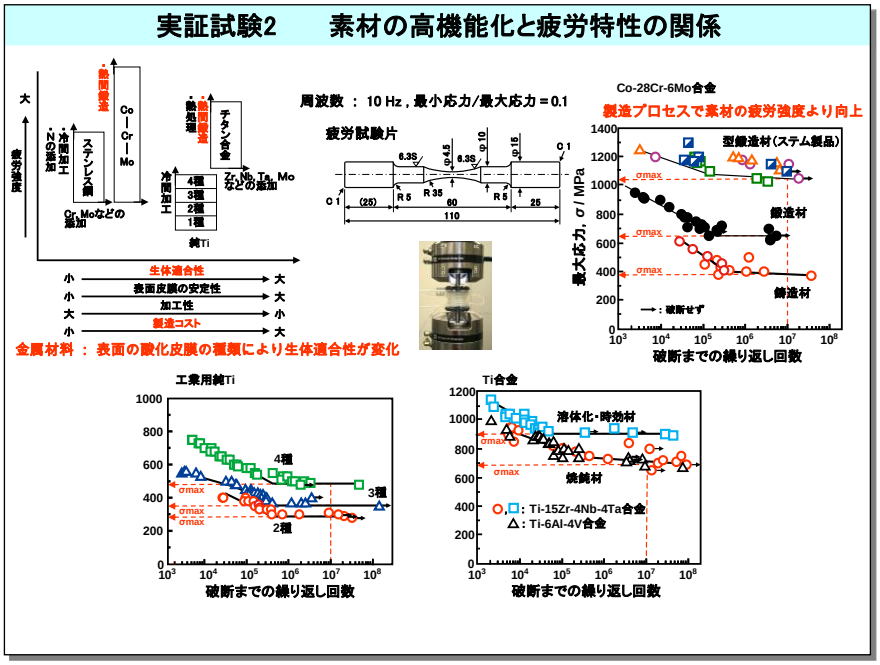


図 5　人工股関節大腿骨ステムの耐久性に関する実証試験結果

5.2　今後について

高生体適合性インプラントの開発ガイドラインは、本開発 WG 委員より必要性が高いテーマであるとの意見が出され、継続審議をお願いすることとした。今後、カスタムメイド人工膝関節に関して詳細な検討を行うことが、本開発 WG 委員会からの要望として決議された。

高生体適合性（カスタムメイド）人工股関節の開発ガイドライン 2010（案）

1. 序　文

人工股関節（人工骨頭を含む）を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。

2. 適応範囲

このガイドラインは、カスタムメイド人工股関節（人工骨頭を含む）を開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタム製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な機械的試験方法などに関して記述する。

3. 引用規格

これらの引用規格は、その最新版を適応する。関連規格として示した類似規格を用いてもよい。

(1)平成 21 年 3 月 6 日　薬食機発 0306001 号「人工股関節の審査ガイドライン」
(2) JIS T 0309　金属系生体材料の疲労試験方法
(3) JIS T 7401-1　外科インプラント用チタン材料-第 1 部:チタン
(4) JIS T 7401-2　外科インプラント用チタン材料-第 2 部:Ti-6Al-4V 合金展伸材
(5) JIS T 7401-3　外科インプラント用チタン材料-第 3 部:Ti-6Al-2Nb-1Ta 合金展伸材
(6) JIS T 7401-4　外科インプラント用チタン材料-第 4 部:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材
(7) JIS T 7401-6　外科インプラント用チタン材料-第 6 部:Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金展伸材
(8) JIS T 7403-1　外科インプラント用鉄基合金-第 1 部:ステンレス鋼
(9) JIS T 7403-2　外科インプラント用鉄基合金-第 2 部:高窒素ステンレス鋼
(10) JIS T 0302　金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
(11) JIS T 0304　金属系生体材料の溶出試験方法
(12) JIS T 0306　金属系生体材料の不動態皮膜のＸ線光電子分光法(XPS)による状態分析
(13) ISO 16428　Implants for surgery - Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
(14) ISO 16429　Implants for surgery - Measurements of open-circuit potential to assess corrosion behavior of metallic implantable materials and medical devices over extended time periods

4. 用語および定義

本開発ガイドラインで用いる主な用語および定義は、人工股関節の審査ガイドラインなどに基づく。また、次のように定義する。

4.1 カスタムメイド人工股関節（custom-made artificial hip joint prostheses）

臨床的にカスタム化が必要な場合に医師との連携により、基本性能を維持しつつ既製品を基礎として、患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を加え、生体適合性、固定性などを向上させた人工股関節（**附属書 A** 参照）。

特に、**附属書 B** に示す症例において効果的となる。類義語として、テーラーメイド（tailor-made）およびオーダーメイド（order-made）がある。

5.カスタムメイド人工股関節の種類

表 1 に開発可能なカスタムメイド製品の例を示す。表 1 は、患者個々の骨形状に最適化するための 3 次元方向のカスタムメイド化を示しており、摺動部の組合せに関しては、基本製品と同一の組合せを基本とする（附属書 C 参照）。

表 1　カスタムメイド化の項目

寛骨臼コンポーネント	(1）＜寛骨臼シェル（ソケット）＞ ● 形状付与（骨形状との適合を目的とした部分的な体積の増加、辺縁の支持性の改善、厚さの増加、直径の最適化、骨接触面の曲率の最適化、および表面処理領域の最適化） ● ねじ穴位置、穴数および穴形状の最適化 ● スパイク、ペグおよびフィンの位置と数の最適化 (2）＜セメントレスポリエチレンライナー＞ ● ポリエチレンの形状付与（辺縁部形状、ポリエチレン形状の最適化） (3）＜セメントポリエチレンソケット＞ ● ポリエチレンの形状付与（辺縁部などの形状の最適化）
大腿骨ステム	(1）＜近位部＞ セメントレスステム ● 形状付与（骨形状との適合を目的とした近位外側、内側、前後における部分的な形状の最適化、およびカラー形状の最適化） ● 骨形状への適合に伴う表面処理領域の最適化 ● ネック長、頚体角および前捻角の最適化 セメントステム ● 形状付与（骨形状との適合を目的とした近位外側、内側、前後における部分的な形状の最適化、およびカラー形状の最適化） ● 表面処理の付与（セメント固定に必要とされる範囲の最適化） ● ネック長、頚体角および前捻角の最適化 (2）＜遠位部＞ セメントレスステム ● 形状付与（骨形状との適合を目的とした遠位の長さ、太さの増加および曲率の最適化）

	● 表面処理の付与（骨誘導・骨伝導に必要とされる範囲の最適化） ● ステムの横止めスクリュー穴の最適化 セメントステム ● 形状付与（骨形状との適合を目的とした遠位の長さ、太さおよび湾曲の最適化） （3）＜構造学的に負荷のかかる部位に必要とされる高生体適合性、高耐久性の最適化＞ ● 力学的安全性が担保されること（既製品で承認されている範囲の安全性を担保すること）

6. 製造可能な条件

製造可能な条件としては、以下を満足する必要がある。

① 基本となるインプラントの承認・製造販売の実績を有する。

② 医師との密接な連携により、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

③ カスタムメイド製品の力学的安全性（機械的性質）の検証（確認）および品質を検査できる技術を有する。

④ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

7. 製品化のプロセス

7.1 製造プロセス

製造は、医師との密接な連携により行い、その手順は次による。

① X 線写真もしくは CT などにより、製造に必要となる骨格構造などの画像情報を入手する。

② 骨格との適合性、併用する手術器械（リーマー等）および手術のしやすさなどを考慮して、患者に最適なインプラントの製品デザイン案および製造法案などを作成する。

③ 製品デザイン、製造法案および力学的安全性の検証方法などに関して医師の了承を得る。

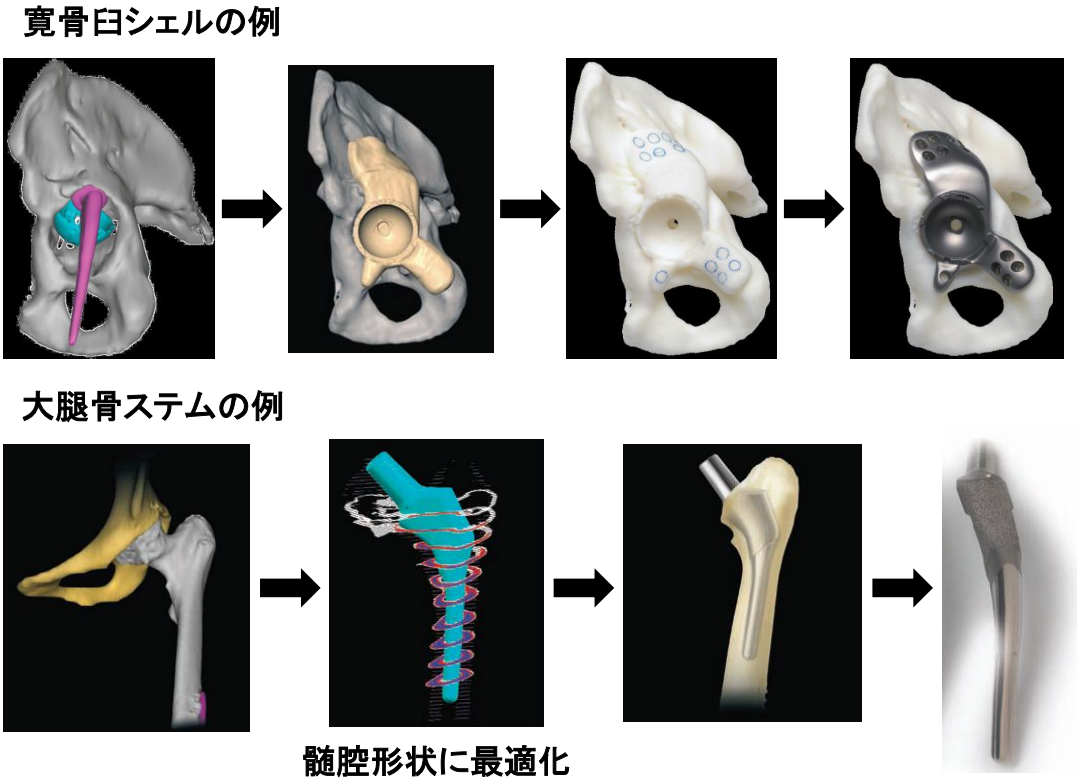
④ 最適なインプラントを設計および製造する。

⑤ 製造された製品と設計デザインの整合性（一致性）および力学的安全性を確認するとともに確認データを保管する。

⑥ 手術前に医師の確認を行った後、臨床使用する。

なお、骨格構造および症例に応じて細くするなどの必要がある場合には、基本製品に比べて相対的なリスク情報の提供を行うこととする。

ただし、対象となる患者以外への適応を禁止する。



製造プロセスのイメージ図

7.2 製品の製造

製品の製造に関しては、既製品と同等または自社で確立・承認された製造技術に基づく。

8. 機械的試験

カスタムメイド製品は、骨格構造との適合性が向上するため、一般的には耐久性の低下は少ないと考えられる。基本製品のワーストケースでの力学特性以上となる場合には、機械的試験は省略できる。力学的安全性が複数の項目で関わる場合でも製品化が可能で、その考え方に関しては、表 2 を参考とする。

表 2　カスタム化の項目および力学的安全性に対する考え方

カスタム化の項目	強度に関する考え方
1. 寛骨臼コンポーネント	
(1) ＜寛骨臼シェル（ソケット）＞	
● 形状付与（骨形状との適合を目的とした部分的な体積の増加、辺縁の支持性の改善、厚さの増加、直径の最適化、骨接触面の曲率の最適化、および表面処理領域の最適化）	寛骨臼シェルの断面積が増加するため、強度低下はない。もし、形状変更に伴う応力集中および強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 D** を参考に検討する。
● ねじ穴位置、穴数および穴形状の最適化	マルチホールが認可されており、また、厚さが 5 mm 程度の半球状で圧縮強度が高く、強度の低下はない。
● スパイク、ペグおよびフィンの位置と数の最適化	スパイク、ペグ、フィンの強度は、既製品で立証されており、位置と数を最適化することで固定性が向上するため、強度の低下はない。もし、形状変更に伴う応力集中および強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 D** を参考に検討する。
(2) ＜セメントレスポリエチレンライナー＞	
● ポリエチレンの形状付与（辺縁部形状、ポリエチレン形状の最適化）	固定性および支持性の向上のための変更で、最小厚さ以上でもあり強度の低下はない。
(3) ＜セメントポリエチレンソケット＞	
● ポリエチレンの形状付与（辺縁部などの形状の最適化）	セメント固定の確実性が向上し、強度の低下はない。
2. 大腿骨ステム	
(1) ＜近位部＞	
セメントレスステム	
● 形状付与（骨形状との適合を目的とした近位外側、内側および前後における部分的な形状の最適化、およびカラー形状の最適化）	骨形状に最適化させる形状付与では、断面係数 Z が増加するため、強度の低下はない。もし、形状を減少しなければならない場合および強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 E** を参考に素材の疲労強度と断面形状から力学強度を検討する。
● 骨形状への適合に伴う表面処理領域の最適化	固定性が増加し、製造技術も担保されており、強度の低下はない。もし、強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 E** を参考に検討する。

● ネック長、頚体角および前捻角の最適化	ネック長、頚体角、前捻角の変化に伴う、レバーアーム S の変化（σS）は小さいので、強度の低下はない。最適化による応力集中の減少の効果が大きく、トータルとしての力学強度は増大する。もし、強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 E** を参考に検討する。
セメントステム	
● 形状付与（骨形状との適合を目的とした近位外側、内側および前後における部分的な形状の最適化、およびカラー形状の最適化）	断面係数 Z が増加するため、強度の低下はない。もし、形状を減少しなければならない場合および強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 E** などを参考に素材の疲労強度と断面形状から力学強度を検討する。
● 表面処理の付与（セメント固定に必要とされる範囲の最適化）	固定性が増加し、製造技術も担保されており、強度の低下はない。もし、強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 E** を参考に検討する。
● ネック長、頚体角および前捻角の最適化	ネック長、頚体角、前捻角の変化に伴う、レバーアーム S の変化（σS）は小さいので、強度の低下はない、最適化による応力集中の減少効果が大きく、トータルとしての力学強度は増大する。強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 E** を参考に検討する。
(2）＜遠位部＞	
セメントレスステム	
● 形状付与（骨形状との適合を目的とした遠位の長さ、太さおよび湾曲の最適化）	固定性、支持性が向上し、遠位部長さの最適化による強度の低下はない。また、遠位径の増大は、断面係数Ｚが増加し、強度低下は生じない。曲率の最適化による応力集中の影響は、R/d (100～300)が大きく、強度の低下はない（**附属書 E を**参照）。
● 表面処理領域の付与（骨誘導・骨伝導に必要とされる範囲の最適化）	固定性および支持性が向上するため、強度の低下はない。もし、強度低下の懸念が生じる場合には、**附属書 E** を参考に検討する。
● ステムの横止めスクリュー穴の最適化	横止めスクリュー穴の最適化では、応力集中の減少効果の方が大きく、固定性及び支持性が向上するため、強度の低下はない。

セメントステム ● 形状付与（骨形状との適合を目的とした遠位の長さ、太さの増加および曲率の最適化） （3）＜構造学的に負荷のかかる部位に必要とされる高生体適合性、高耐久性の最適化＞ ● 力学的安全性が担保されること（既製品で承認されている範囲の安全性を担保すること）	固定性および支持性が向上するため、遠位部長さの最適化による強度の低下は生じない。また、遠位径の増大は、断面係数Ｚが増加し、強度低下は生じない。曲率の最適化による応力集中の影響は、R/d(100～300) が大きく、強度低下の懸念はない（**附属書 E** を参照）。 生体適合性（金属過敏症対応など）および耐用年数が向上し、製造プロセス及び品質も保証されており強度の低下は生じない。

附属書 A

(参考)

カスタムメイドの考え方

A.1 カスタムメイドの範囲

基本性能を維持しつつ、患者個々の骨格構造および症例などに応じて不適合な部分が存在する場合に最小限の改善を加える場合の製品開発の考え方（イメージ）を図 A.1 に示す。カスタムメイドには、患者個々に完全に適合させたフルカスタムメイドとミニマリーカスタムメイドが考えられるが、患者個々の状態に応じて不適合な部分が存在する場合に最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を加えることで、最良の適合性および固定性を示す製品（ミニマリーカスタムメイド）を中心とする。また、**図 A.1** に示した平均的な方向は、次形状の製品の基本性能をイメージしており、変更の範囲としては、20%程度が目安の一つと考えられる。

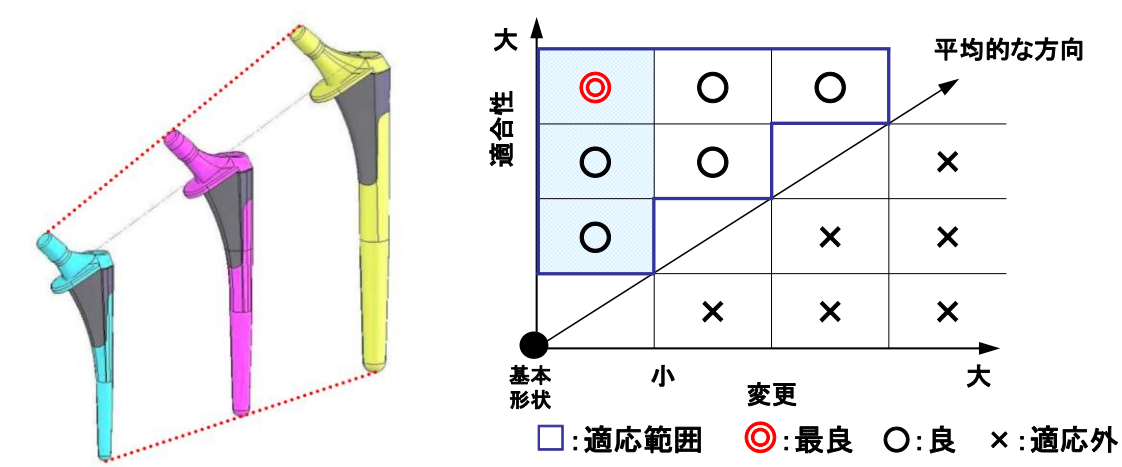


図 A.1　カスタムメイドの考え方

附属書 B
(参考)
カスタムメイド人工股関節を必要とする症例

B.1 必要とする症例

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例において、カスタムメイド人工股関節が必要となる。

Ⅰ. 先天異常

①骨・関節の先天異常

②骨・関節の発育異常

③先天性骨系統疾患

④代謝性骨疾患等

Ⅱ. 外傷

①骨折（変形治癒等）

②関節内骨折

Ⅲ. 疾病

骨・関節疾患

①感染症（重度骨欠損等）

②関節リウマチ（ムチランス型等）

③変形性関節症

④骨粗しょう症

⑤骨腫瘍

⑥その他

Ⅳ. 再手術

① 先行する骨切り手術後の再手術

② 人工関節再置換

附属書 C

(参考)

人工股関節摺動部の耐久性および摺動特性

C.1　摺動部の耐久性試験

ISO 14242-1[1)]において、股関節の動きをシミュレートした荷重波形(**図 C.1(a)**)、屈曲/伸展、外転/内転、内旋/外旋による角度変化などが規定されている(**図 C.1 (b)**)。この条件を満足し、人工股関節摺動部の耐久性を評価するために開発した試験治具の例を**図 C.1(c)**に示す。**図 C.1(c)**に示した治具では、回転なしで荷重のみが負荷されるコントロールと、外転、内転、屈曲、伸長による回転運動をする試験試料をそれぞれ上下にセットできる。試験試料とコントロールは、ISO 14242-2[2)]に規定された 25%血清 (子牛)水溶液に浸漬されており、溶液は、循環しつつ 37℃になるように溶液層下部に取り付けたヒータにより制御できる。

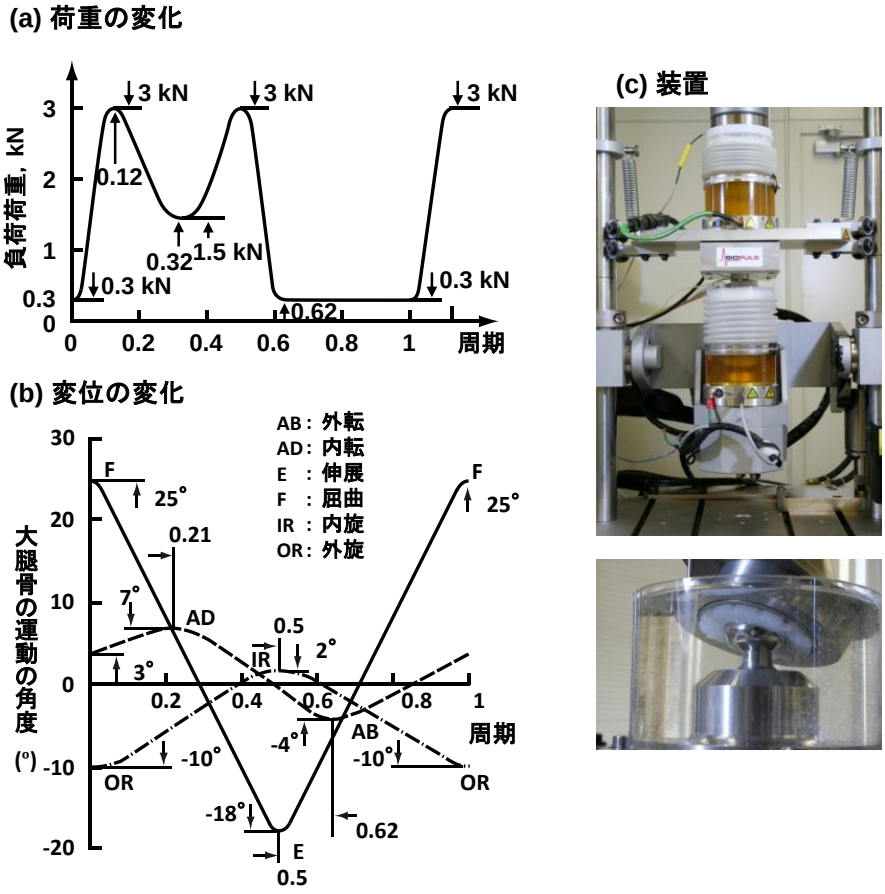


図 C.1　波形関節の動きをシミュレートする負荷波形(a)、(b)
および人工股関節シミュレーター装置(c)

C.2　摺動部の摺動特性の測定例

3 種類の超高分子量ポリエチレンライナーと Co-Cr-Mo 合金製骨頭（全て 26 mm の骨頭径)とを組み合わせた摺動部を用い、摩耗特性を調べた。①A 社製、メタルカップ（内径 : 50 mm)、12 Mrad の電子線照射によりクロスリンクさせたポリエチレン(エレベート : 10°)、②B 社製、メタルカップ（外径 : 50 mm)、11 Mrad の γ 線照射によりクロスリンクさせたポリエチレン(エレベート : 10°)、③C 社製、メタルカップ（外径 : 50 mm)、ポリエチレン(エレベート : 10°)クロスリンクなしを用いた。

試験条件は、1 Hz の周波数で、1×10^6 サイクルごとに試験を停止して、試験試料とコントロールを洗浄し、摩耗量を計測した。その後、再び試験機に取り付け、新しい血清水溶液に交換して、5×10^6 サイクルまで試験を行った。摩耗量の計測に際しては、超純水中および中性洗剤中でそれぞれ 10 分間超音波洗浄を行ない、その後、超純水で十分濯いだ後、超純水中で 10 分間超音波洗浄し、更に濯いだ後、再度 3 分間超純水中で超音波洗浄を行った。エタノール中で 10 分間超音波洗浄を行い、その後、真空乾燥チャンバー内で十分に乾燥し、精密天秤（0.01 mg の精度）にて重量を測定した。

メタルオンポリエチレン摺動部での摩耗による重量変化を**図 C.2** に示す。摩耗による重量変化の量は、試験試料の重量からコントロールの重量を減ずることにより補正した。試験結果には、2 個の試料での平均値と標準偏差を示した。荷重のみの負荷で回転なしのコントロールでは、クロスリンクの処理方法によりその量は異なるが、3 製品において、全てに水分吸収による重量増加がみられた。**図 C.2** に示した A 社製および B 社製のクロスリンク処理ライナーでは、繰り返し回数が増加しても摩耗量の増加は小さかった。一方、C 社製のクロスリンク処理なしでは、繰り返し回数の増加にともない摩耗量の増加がみられた。

骨溶解が生じない線摩耗量に関しては、0.1 mm/年以下 [3)-5)]であることが推奨されている。体積摩耗量≒π(d/2)×ａ×ρ、ここで、a : 臨床使用での線摩耗量(mm)、d=26 mm、ρ=0.936 mg/mm^3、一日当りの平均的な歩行 5000 歩/2×365 日≒100 万回を考慮して、臨床での線摩耗量 : 0.1 mm/年を代入して、摩耗量を算出すると 50 mg/年(100 万回)となる。クロスリンク処理なしでの 100 万回当たりの摩耗量は、この値より小さかった。

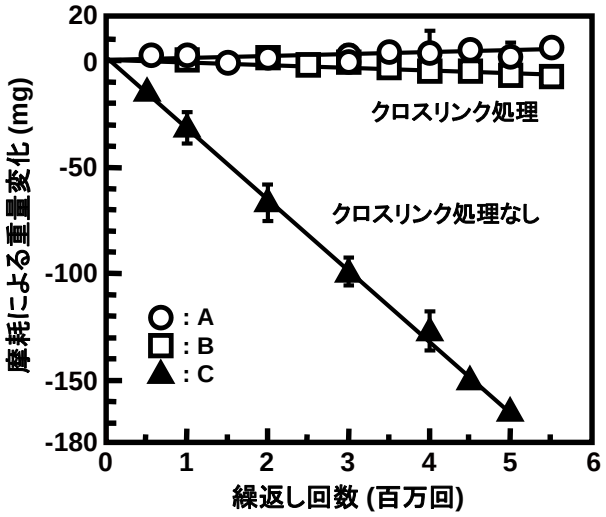


図 C.2　メタルオンポリエチレン摺動部での摩耗による重量変化の測定例

参考文献

1) ISO 14242-1 Implants for surgery - Wear of total hip-joint prostheses - Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines and corresponding environmental conditions for test, 2002.
2) ISO 14242-2 Implants for surgery - Wear of total hip-joint prostheses - Part 2: Methods of measurement, 2000.
3) Thomas P, Schmalzried MD et al.: The multifactorial nature of polyethylene wear in vivo. J Bone Joint Surg 80A (8): 1234-1243, 1998.
4) Dumbleton JH, Manley MT et al.: A literature review of the association between wear rate and osteolysis in total hip arthroplasty. J Arthroplasty 17 (5): 649-661, 2002.
5) Manley MT, Dumbleton J: Bearing surface. In: Barrack RL, Booth RE et al. (Ed.), Orthopaedic Knowledge Update: Hip and Knee Reconstruction 3, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 333-344, 2002.

附属書 D
寛骨臼シェル（ソケット）のカスタム化に対する機械的試験の考え方

図 D.1 を参考に寛骨臼シェルの形状の最適化に対する機械的性質の考え方を以下に示す。寛骨臼シェルへの応力は、荷重/(寛骨臼シェルの断面積)となり、形状の最適化に伴い寛骨臼シェルの断面積が増加する場合がほとんどで、強度低下の懸念はない。ねじ穴位置、穴数、穴形状の最適化に関しては、多くの穴を有するマルチホールが既に認可されており、また、厚さが 5 mm 程度の半球状の金属素材(合金)で圧縮強度が高く、強度低下の懸念はない。スパイク、フィン、ペグ位置の最適化に関しては、スパイク、フィン、ペグの強度は、既承認品で立証されており、位置を最適化することで固定性は向上するので、強度低下の懸念はない。最小厚さ以上であり強度低下の懸念はない。

機械的試験が必要となる場合には、**図 D.2** に示した固定具などを参考に強度試験を実施する。

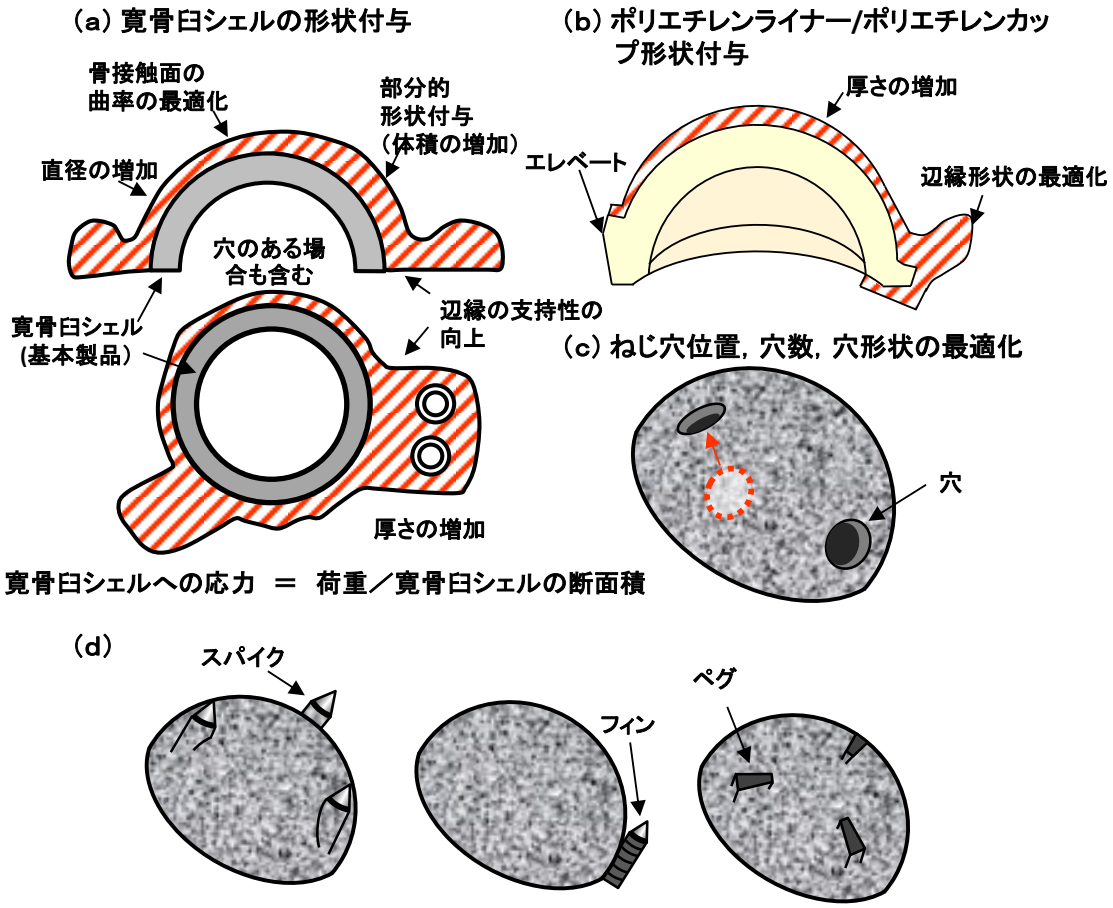


図 D.1 寛骨臼シェルのカスタム化の例

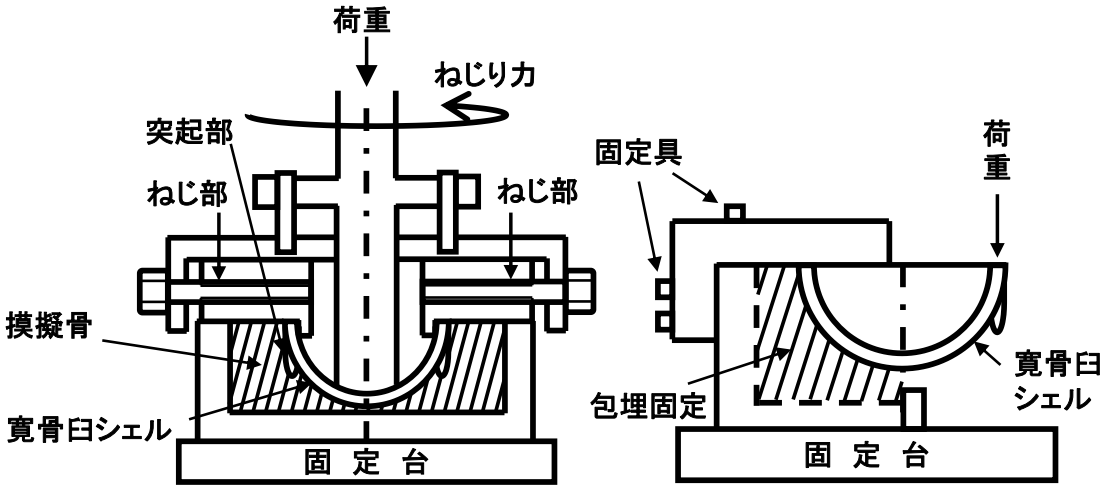


図 D.2　寛骨臼シェル（ソケット）の機械的試験の例

附属書 E
大腿骨ステムのカスタム化に対する機械的性質の考え方

E.1　大腿骨ステムに作用する圧縮曲げ応力

大腿骨ステムに生じる圧縮曲げによる応力分布を**図 E.1** に示す。体重等による荷重が、ステムに作用することでステムには、圧縮曲げモーメントが作用し、ステムの中心から外側で引張り力が、内側で圧縮力が発生し、それらの力は、ステム表面で最大となる。

ステムの曲げモーメント(M)とステム表面での最大応力(σmax)の間には、次式の関係が成り立つ[(1)~(5)]。

$$M=P・S=K・\sigma max・Z・・・・・・・・・・・・・・・・・(E\text{-}1)式$$

ここで、M: 曲げモーメント(N/mm)、K: 応力集中因子、S：レバーアーム(mm)、Z： 断面係数(断面が円の場合：$Z=\pi/32d^3$、d：円の直径、楕円の場合：$Z=\pi/32d_1・d_2^2$、d_1：楕円の短軸、d_2：楕円の長軸)となる。 (E-1)式の σmax にステム素材の 10^7 回疲労強度を用いることで、ステムの形状から耐久性を予測することが可能となる。応力集中因子は、スムーズな表面では、1 となる場合が多いが、プラズマ処理およびビーズコートなどの表面処理により変化し、1 より減少する。 基礎となる(E-1)式の妥当性は、赤外線応力測定などにより実証されている。

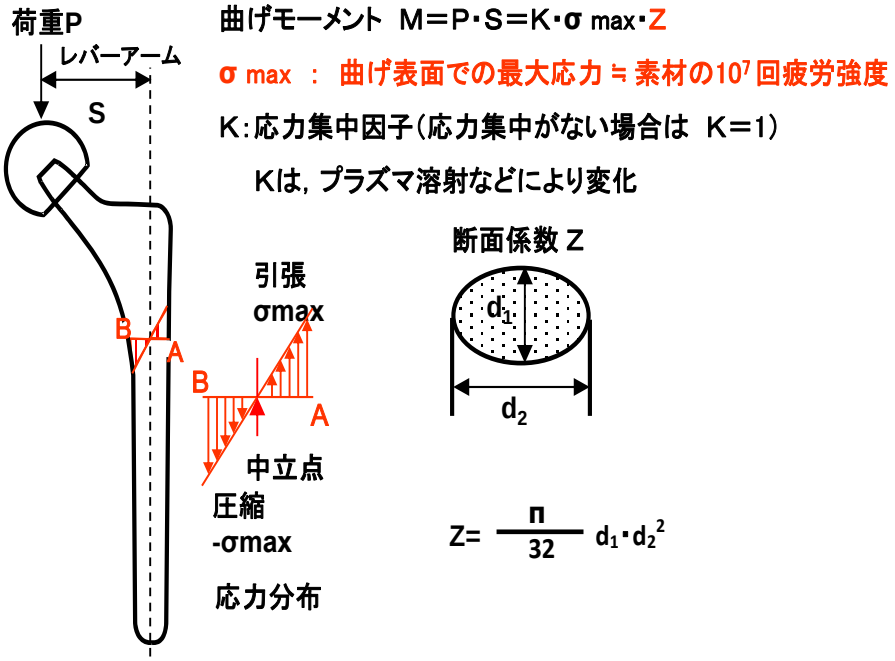


図 E.1　ステムの応力解析

E.2　大腿骨ステムのカスタム化に対する機械的性質の考え方

ステムの強度低下の懸念に比べて、最適化による応力集中の減少による効果の方が大きくなる。

近位部での骨形状に最適化のための形状付与では、(E-1)式の断面係数 Z が増加するため、強度低下の懸念はない。また、ネック長・頚体角・前捻角の変化に伴うレバーアーム S の変化（⊿S）は小さいので、強度の低下はない。つまり、最適化による応力集中の減少の効果の方が大きく、トー

タルとして力学的安全性は増大する。骨形状の最適化に伴う表面処理領域の最適化では、近位での固定性が増加し、通常、強度の低下はない。遠位径の増大は、(E-1)式の断面係数 Z が増加し、強度の低下は生じない。長さの増減は、近位側で固定されるため、遠位部長さの最適化による強度の低下は生じない。大腿骨ステムの曲率の影響は、**図 E.2** に示した応力集中係数と曲率の関係図を用いることで評価できる。曲率が、1～3 m であるため R/d(100～300)が大きくなり、応力集中係数は 1 となり、曲率の変化による影響はほとんどない。大転子固定用穴の追加は、骨との固定のためで、穴は断面係数 Z の大きい部分であり、強度の低下に比べて固定性の増加による力学的安定性の方が増大する。さらに、遠位部の横止スクリュー穴位置の最適化では、応力集中の減少効果の方が大きく、強度低下の懸念はない。

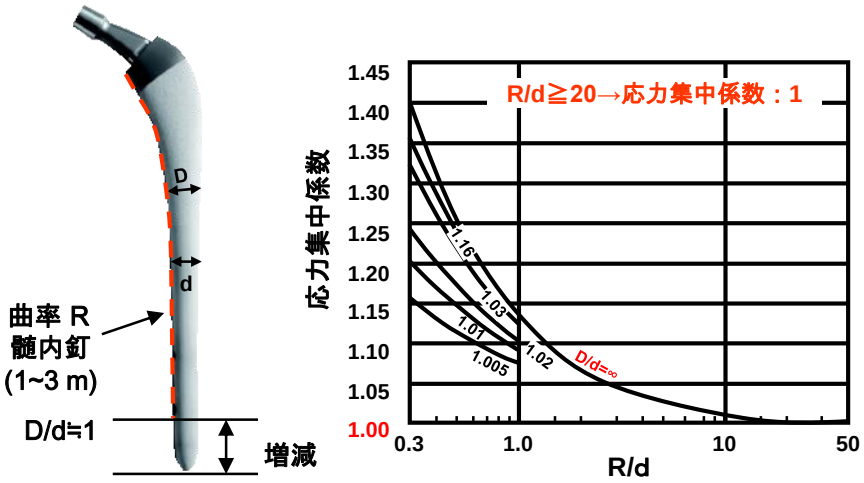


図 E.2　大腿骨ステムの曲率の最適化の影響⑹

E.3　大腿骨ステムの耐久性試験

大腿骨ステムの耐久性試験は、例えば、ISO 7206-4 に準じて行うことができる。ステムの固定は、**図 E.3** に示すように固定角度 α(内転角)として 9 度、β(屈曲角)として 10 度、固定位置として 0.4CT (CT : 骨頭中心からステム先端までの距離)の位置まで、骨セメント固定或いは機械的に固定できる。試験波形としては、サイン波を用い、荷重比(最小荷重/最大荷重)=0.1、周波数 : 3 Hz 程度の条件が推奨される。ステムの耐久性試験結果を**図 E.4** に示す。縦軸に最大荷重、横軸に破断までの繰り返し数を対数表示した L-N 曲線を用いてステムの耐久性が比較できる。L-N 曲線から得られる耐久限を許容荷重(使用体重の 2 倍程度)と比較し、この差が大きいほど安全率の高いステムとなる。

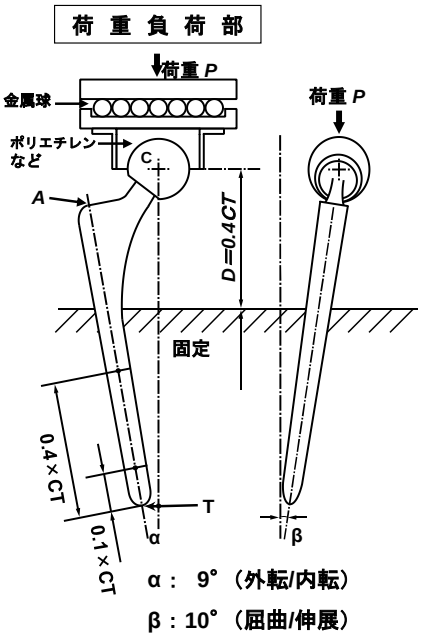


図 E.3　ステムの固定方法

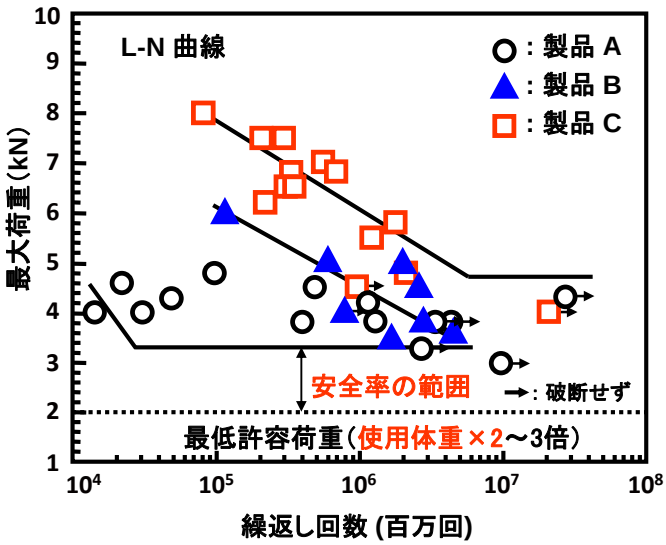


図 E.4　ステムの耐久性試験結果

E.4　素材の疲労強度とステムの耐久性の関係

図 E.1 に示したようにステムに圧縮曲げ荷重が作用することで、ステムの中心から外側で引張り応力が、内側で圧縮応力が発生し、それらの応力は、ステム表面で最大となる。(E-1)式の最大引張り応力が素材の疲労強度を超えたときにステム表面に疲労き裂が発生し、反対側に向かって伝播し、最終的にステムの破壊に至る。ステムの曲げモーメント(M)とステム表面での最大応力(σmax)の間には、(E-1)式の関係が成り立つ。**図 E.4** に示した耐久性試験結果から(E-1)式を用いて算出した最大応力(σmax)とステムから採取した試験片の疲労特性(S-N 曲線)を**図 E.5** に示す。破断位置での断面係数 Z は、製品 A ステム(VerSysHA/TCP ファイバーメタル　ミッドコートカラーステム、Ti-6Al-4V 合金)で 156、製品 B(AML プラス大腿骨コンポーネントビーズコート、Co-Cr-Mo 合金)で 290、製品 C(オステオニクススーパーセキュアフィット　HA ステム、Ti-6Al-4V 合金)で 270 である。また、耐久性試験結果とステム素材の疲労強度との間の関係式を検討するため、最小直径 4 mm の砂時計タイプの丸棒試験片を人工股関節ステムから切り出し、応力比(最小応力/最大応力)=0.1、10 Hz のサイン波を用い JIS T 0309 に準じて疲労試験を行った。製品 A のステムでは、この σmax は、ステムから採取した試験片の S-N 曲線と比較的良く一致している。製品 B のビーズコートステムでは、σmax がステム採取試験片の S-N 曲線に比べ、応力集中の影響により僅かに低く、応力集中因子 K は、おおよそ 0.8 となる。製品 C のプラズマコートステムでは、プラズマ処理による影響でこの差はさらに大きくなり、応力集中因子 K は、おおよそ 0.6 となる。このようにカスタム化においては、製品の耐久性と素材の疲労強度のデータを取得し、(E-1)式の応力集中因子などのパラメータを把握することが効果的となる。

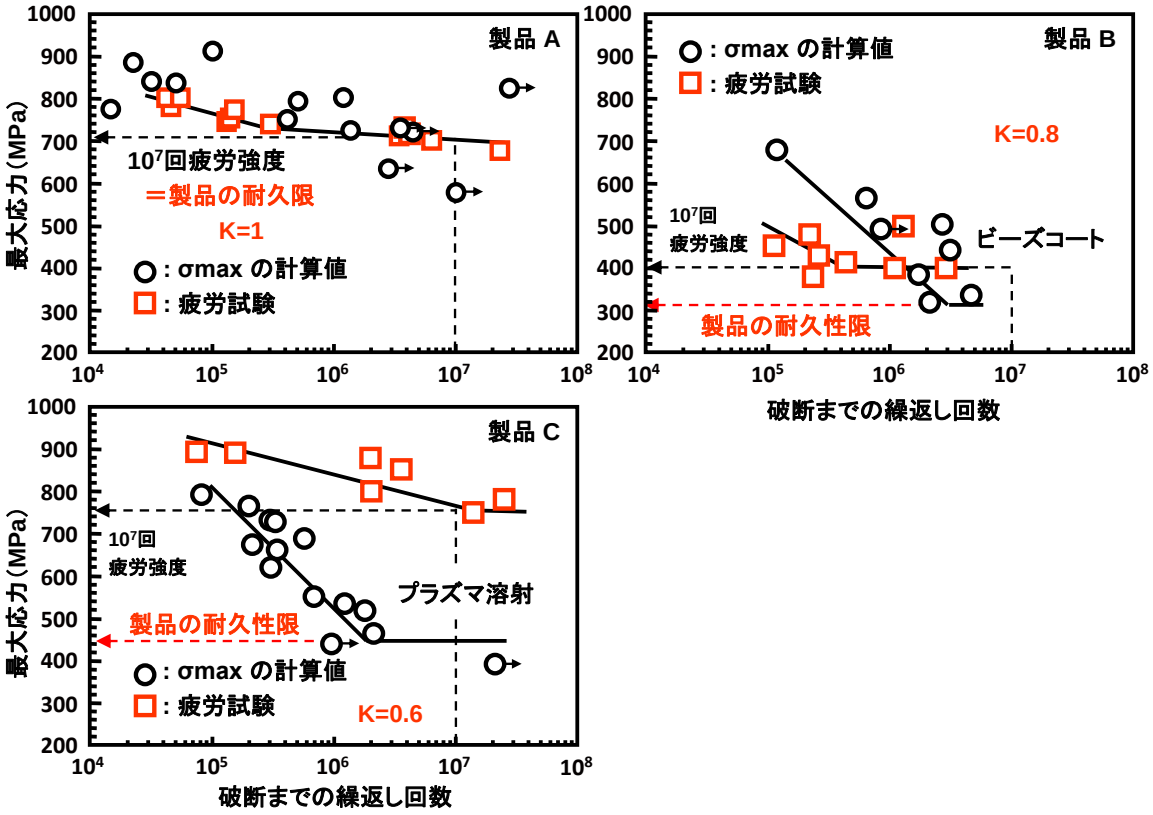


図 E.5　耐久性に及ぼす応力集中の影響

E.5　大腿骨ステムの小型化

大腿骨ステムのステム径を細くする必要がある場合には、(E-1)式の断面係数 Z の減少の程度と素材の疲労強度 σmax から強度低下の懸念の有無を検討できる。以下に、大腿骨ステムを小型化する場合に有用となる考え方を示す。

(1)　金属材料素材と素材の疲労特性の関係

ステム径を細くする場合には、(E-1)式の疲労強度 σmax を向上させることが重要となるため、金属材料素材と疲労特性の関係を**図 E.6** に示す。ステンレス鋼においては、クロム(Cr)やモリブデン(Mo)などの元素の量を増加することで、耐食性と生体適合性が向上する。また、溶体化(固溶化)処理に比べ、窒素(N)の添加および 20%冷間加工を加えるとチタン(Ti)合金と同レベルの疲労強度を達成できる。コバルトクロムモリブデン(Co-28Cr-6Mo)合金では、型鍛造技術などにより、素材の疲労強度と製品の耐久性が著しく向上する。

ステンレス鋼とコバルトクロムモリブデン合金に比べて、生体適合性が優れる工業用チタン材料では、酸素(O)や鉄(Fe)などの微量元素の増加に伴い、疲労強度は増加し、4 種純 Ti では、20%冷間加工を加えることで、Ti 合金の疲労強度に近づく。Ti 合金では、モリブデン(Mo)、ジルコニウム(Zr)、ニオブ(Nb)、タンタル(Ta)などを添加することで、工業用純 Ti に比べ、耐食性と生体適合性が高くなる。さらに、熱処理(過時効処理など)や熱間鍛造プロセスの条件を僅かに変化させることで、素材の疲労特性は、かなり増加する。

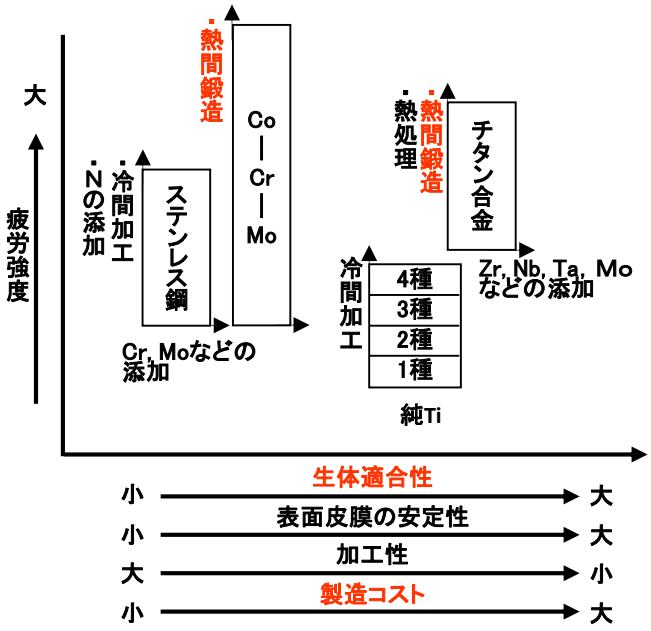


図 E.6　素材と疲労特性の関係

(2)金属材料素材の疲労特性の測定例

(E-1)式の疲労強度 σmax を把握するため、最小直径 4.5 mm の砂時計タイプの丸棒試験片を用い、応力比（最小応力/最大応力）=0.1、10 Hz のサイン波を用い、JIS T 0309 に準じて測定した S-N 曲線を**図 E.7** に示す。熱処理(過時効処理など)や熱間鍛造プロセスにより、疲労強度 σmax が向上することがわかる。

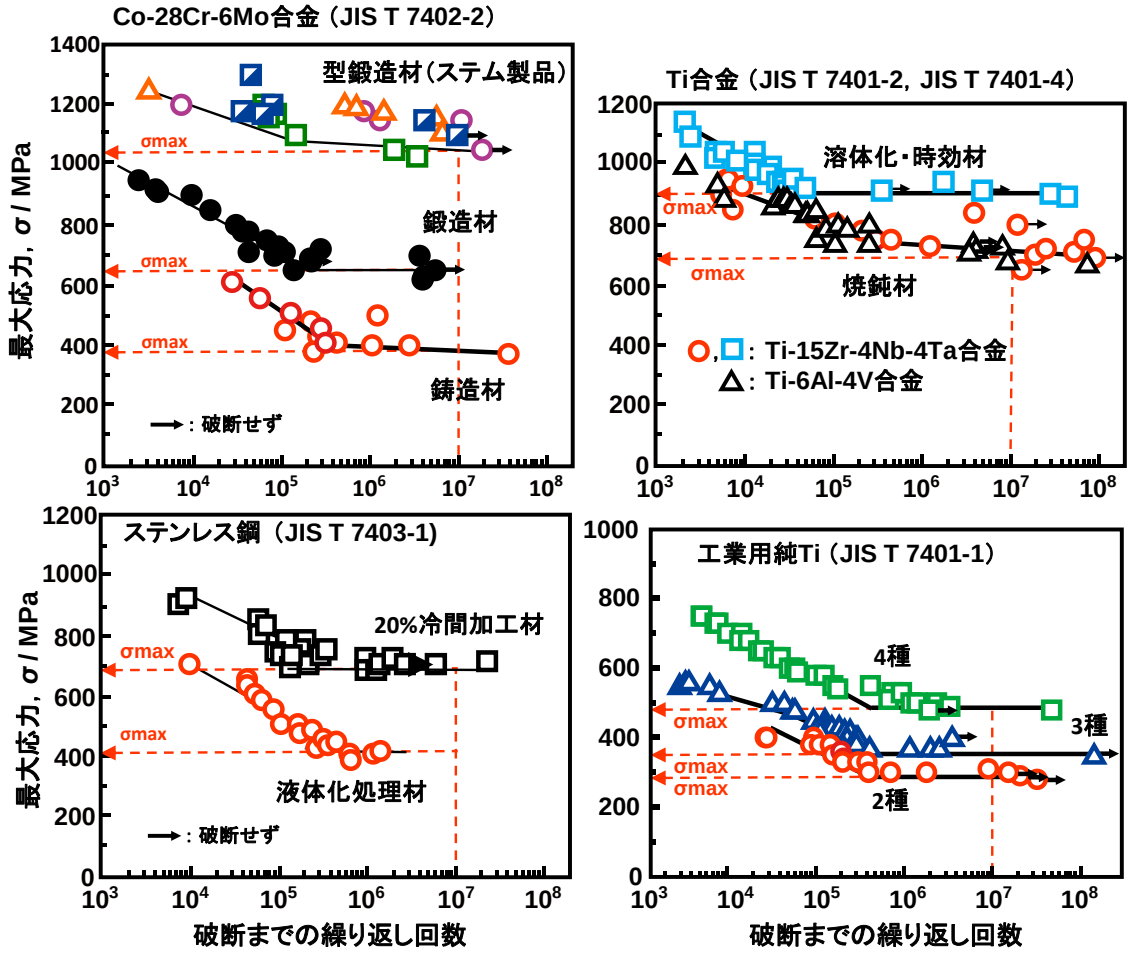


図 E.7　素材の疲労特性の測定例

(3)大腿骨ステムの小型化に対する考え方

図 E.7 に示した金属材料素材の 10^7 回疲労強度 σmax と現在認可されている最小サイズでのステム形状を用いて、算出した最小ステムでの耐久性 (予測例)を**図 E.8** に示す。縦軸の最大荷重(Pmax、N)は、(10^7 回素材の疲労強度 σmax)・Z/S で算出され、S は、レバーアームとなる。ディピュー社製 S-ROM(Ti-6Al-4V 合金製、ステム長：115 mm、近位径：12 mm、遠位径：6 mm)、ジンマー社製 HA-TCP(Ti-6Al-4V 合金製、ステム長：110 mm、遠位径：9 mm)、ジンマー社製 CTP(Co-28Cr-6Mo 合金製、ステム長：85 mm、長さ：8 mm、幅：7 mm)のいずれの最小ステム（全てスムーズ表面で応力集中因子 K=1）で優れた耐久性を示すことが予測でき、疲労強度の高い素材を用いることで、小さいサイズのカスタム化が可能であることがわかる。

以上のように(E-1)式を用いることで、金属材料素材の 10^7 回疲労強度 σmax とカスタムメイド大腿骨ステムの形状からカスタムメイド大腿骨ステムの耐久性が予測でき、医師の判断根拠およびカスタム製品を使用する患者への説明の根拠に有用となる。

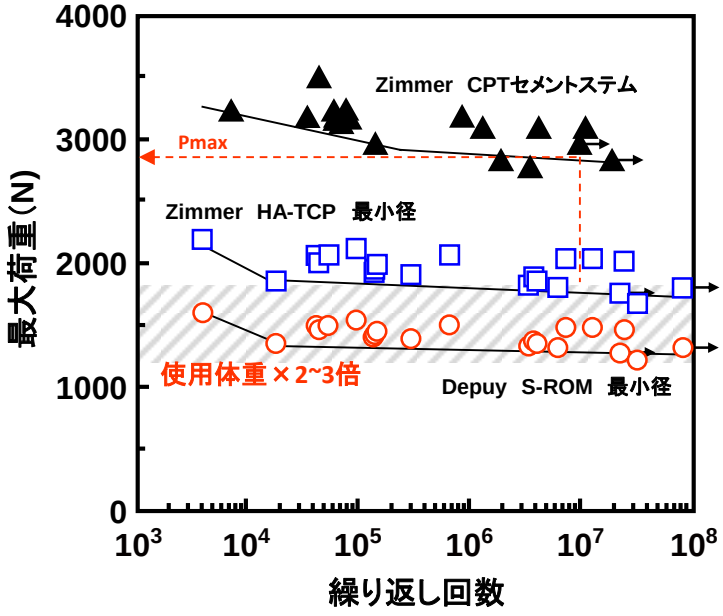


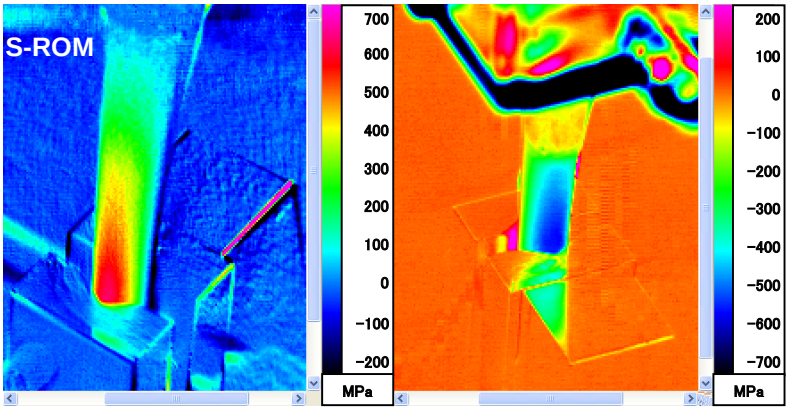
図 E.8　最小ステムサイズでの耐久性の計算例

E.6　熱弾性応力測定による(E-1)式の妥当性の検証

熱弾性応力測定(赤外線サーモグラフィ)の原理を次に示す。弾性変形による熱弾性効果においては、Kelven の法則⊿σ=-⊿T/(k・T)が成り立ち、k=α/(ρ・Cp)となる[7]。

ここで、⊿σ:主応力和の変動(Pa)、⊿T : 温度変動(K)、k : 熱弾性係数(1/Pa)、T : 物体の温度(K)、α : 線膨張係数(1/K)、ρ : 密度(kg/m^3)、Cp : 定圧比熱(J/(kg・K))となる。繰り返し荷重を負荷した状態で赤外線サーモグラフィにより、温度変動⊿T を計測し、主応力の和⊿σ〔⊿(σ_1+σ_2)〕を算出する。熱弾性係数の目安としては、ステンレス鋼 : 3.99×10^{-12}、コバルトクロム合金 : 3.13×10^{-12}、工業用純チタン Ti : 3.58×10^{-12}、Ti-6Al-4V 合金 : 3.83×10^{-12}、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金 : 3.44×10^{-12} Pa が参考となる。線膨張係数としては、ステンレス鋼 : 15.2×10^{-6}、コバルトクロム合金 : 11.7×10^{-6}、工業用純チタン Ti : 8.4×10^{-6}、Ti-6Al-4V 合金 : 8.8×10^{-6}、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金 : 8.0×10^{-6} (1/K)、密度としては、ステンレス鋼 : 7.95×10^3、コバルトクロム合金 : 8.34×10^3、工業用純チタン Ti : 4.51×10^3、Ti-6Al-4V 合金 : 4.42×10^3、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金 : 5.00×10^3 kg/m^3、比熱としては、ステンレス鋼 : 0.48×10^3、コバルトクロム合金 : 0.45×10^3、工業用純チタン Ti および Ti-6Al-4V 合金のいずれも 0.52×10^3、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金 : 0.47×10^3 J/(kg・K)が参考となる。

熱弾性応力測定(赤外線応力測定)により、圧縮曲げ試験により耐久性試験中にステム表面に発生する σ_{max} の実測値(圧縮応力および引張応力)は、(E-1) 式ら算出された σ_{max} にほぼ等しかった (**図 E.9** 参照)。



外側：引張応力　　内側：圧縮応力

赤外線応力測定によるステム表面の応力分布

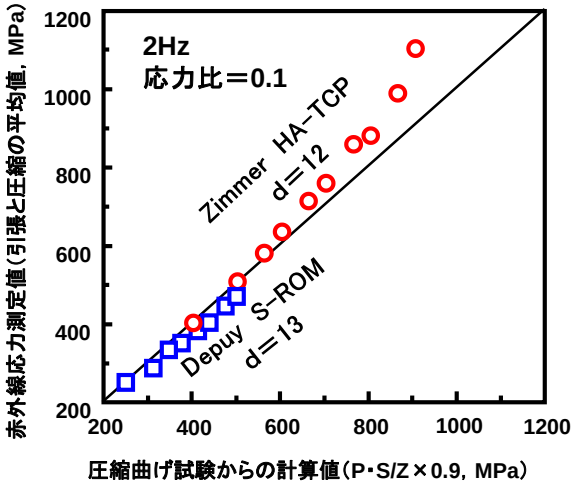


図 E.9　赤外線応力測定結果と耐久性試験結果からの力学計算結果の比較

参考文献

(1) 立石哲也，「バイオメカニクス-機械工学と生物・医学の融合-」，株式会社オーム社，2010
(2) Albert H.Burstein，Timothe M.Wright，(訳 : 黒沢秀樹ほか)，「整形外科 基礎バイオメカニクス」，株式会社南江堂，1997
(3) 社団法人 日本機械学会，機械工学便覧 基礎編 A4 材料力学 新版，2003
(4) 岡崎義光，「人工股関節ステムの耐久性評価方法」，日本人工関節学会誌，第 40 巻，P.530
(5) Yoshimitsu Okazaki, Emiko Gotoh: Comparison of fatigue strengths of biocompatible Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy and other titanium materials, Materials Science and Engineering: C, 31(2011):325-333
(6) R. E. Peterson: Stress Concentration Design Factors, John Wiley & Sons, INC., New York, p.36.
(7) NDIS 3425 熱弾性応力測定法，日本非破壊検査協会，2008

関連通知

(1) 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
(2) 平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて」
(3) 平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No.29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関する Q&A について」
(4) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
(5) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
(6) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
(7) 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
(8) 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No.36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
(9) 平成 20 年 10 月 8 日 薬食機発第 1008001 号「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」
(10) 平成 20 年 8 月 4 日 薬食機発第 0804001 号「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」
(11) 平成 21 年 3 月 6 日 薬食機発 0306001 号「人工股関節の審査ガイドライン」

関連する開発ガイドライン

(1) 体内埋め込み型材料分野（次世代（高機能）人工股関節）開発ガイドライン 2008

(2) 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン 2008

(3) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド骨接合材料）開発ガイドライン 2010

関連規格

耐食性および機械的試験関連

(1) JIS Z 2241,金属材料引張試験方法

(2) JIS G 0577,ステンレス鋼の孔食電位測定方法

(3) TS T 0013,数値シミュレーションによる金属製人工こ（股）関節大たい（腿）骨ステムの疲労強度評価方法

(4) JIS T 0305,擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法

(5) JIS Z 2244,ビッカーズ硬さ試験－試験方法

(6) JIS Z 2245,ロックウェル硬さ試験－試験方法

(7) ISO 6475,Implants for surgery -- Metal bone screws with asymmetrical thread and spherical under-surface -- Mechanical requirements and test methods

(8) ISO 6892,Metallic materials-Tensile testing at ambient temperature

(9) ISO 9585,Implants for surgery -- Determination of bending strength and stiffness of bone plates

(10) ASTM E8 / E8M,Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials

(11) ASTM F382,Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates

(12) ASTM F384,Standard Specifications and Test Methods for Metallic Angled Orthopedic Fracture Fixation Devices

(13) ASTM F543,Standard Specification and Test Methods for Metallic Medical Bone Screws

(14) ASTM F2180,Standard Specification for Metallic Implantable Strands and Cables

(15) ISO 21535,Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Specific requirements for hip-joint replacement implants

(16) ISO 7206-1～8,Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses

(17) ISO 14242-1～7,Implants for surgery -- Wear of total hip-joint prostheses

(18) ISO 5838-1,Implants for surgery -- Skeletal pins and wires -- Part 1: Material and mechanical requirements

(19) ASTM F366,Standard Specification for Fixation Pins and Wires

(20) ISO 8827,Implants for surgery -- Staples with parallel legs for orthopaedic use -- General requirements

(21) ASTM E8/E8M,Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials

(22) ISO 6507-1～4,Metallic materials -- Vickers hardness test

生物学的試験関連

(1) ISO 10993-1,Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

(2) ISO 10993-2,Biological evaluation of medical devices -- Part 2: Animal welfare requirements

(3) ISO 10993-3,Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

(4) ISO 10993-4,Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood

(5) ISO 10993-5,Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

(6) ISO 10993-6,Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation

(7) ISO 10993-7,Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals

(8) ISO 10993-9,Biological evaluation of medical devices -- Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products

(9) ISO 10993-10,Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity

(10) ISO 10993-11,Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Tests for systemic toxicity

(11) ISO 10993-12,Biological evaluation of medical devices -- Part 12: Sample preparation and reference materials

(12) ISO 10993-13,Biological evaluation of medical devices -- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices

(13) ISO 10993-14,Biological evaluation of medical devices -- Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics

(14) ISO 10993-15,Biological evaluation of medical devices -- Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys

(15) ISO 10993-16,Biological evaluation of medical devices -- Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

(16) ISO 10993-17,Biological evaluation of medical devices -- Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

(17) ISO 10993-18,Biological evaluation of medical devices -- Part 18: Chemical characterization of materials

(18) JIS T 0993-1,医療機器の生物学的評価—第 1 部: 評価および試験

(19) JIS T 0301,金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法

(20) TS T 0011,骨組織の薄切標本の作製方法

(21) ASTM F1350,Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Surgical Fixation Wire (UNS S31673)

(22) ASTM F1537,Specification for Wrought Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Alloys for Surgical Implants (UNS R31537, UNS R31538, and UNS R31539)

金属材料関連

(1) JIS G 4303,ステンレス鋼棒
(2) JIS G 4305,冷間圧延ステンレス鋼板および鋼帯
(3) JIS G 4308,ステンレス鋼線材
(4) JIS G 4309,ステンレス鋼線
(5) JIS G 4314,ばね用ステンレス鋼線
(6) JIS G 4315,冷間圧造用ステンレス鋼線
(7) JIS H 4600,チタンおよびチタン合金—板および条
(8) JIS H 4650,チタンおよびチタン合金—棒
(9) JIS H 4670,チタンおよびチタン合金—線
(10) ISO 5832-1,Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 1: Wrought stainless steel
(11) ISO 5832-2,Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 2: Unalloyed titanium
(12) ISO 5832-3,Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy
(13) ISO 5832-11,Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 11: Wrought titanium 6-aluminium 7-niobium alloy
(14) ISO 7153-1, Surgical instruments -- Metallic materials -- Part 1: Stainless steel
(15) ASTM A276,Standard Specification for Stainless Steel Bars and Shapes
(16) ASTM F67,Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications (UNS R50250, UNS R50400, UNS R50550, UNS R50700)
(17) ASTM F75,Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6 Molybdenum Alloy Castings and Casting Alloy for Surgical Implants (UNS R30075)
(18) ASTM F90,Standard Specification for Wrought Cobalt-20Chtomium-15Tungsten-10Nickel Alloy for Surgical implant Applications (UNS R30605)
(19) ASTM F136,Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56401)
(20) ASTM F138,Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S31673)
(21) ASTM F139,Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Sheet and Strip for Surgical Implants (UNS S31673)
(22) ASTM F620,Standard Specification for Alpha Plus Beta Titanium Alloy Forgings for Surgical Implants
(23) ASTM F621,Standard Specification for Stainless Steel Forgings for Surgical Implants
(24) ASTM F648,Standard Specification for Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants
(25) ASTM F799,Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Alloy Forgings for Surgical Implants (UNS R31537, R31538, R31539)
(26) ASTM F1091,Standard Specification for Wrought Cobalt-20Chromium-15tungsten

-10Nickel Alloy Surgical Fixation Wire (UNS R30605)

(27) ASTM F1314,Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened 22Chromium-13Nickel-5Manganese-2.5Molybdenum Stainless Steel Alloy Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S20910)

(28) ASTM F1472,Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56400)

文献情報のまとめ

文献 1　Uncemented custom femoral components in hip arthroplasty　A prospective clinical study of 191 hips followed for at least 7 years

Acta Orthopaedica　2010 年　Benum P et al　（ノルウェー）

1）期待される臨床効果と必要とする理由

通常と異なるサイズや形状の大腿骨に対して，セメントレスステムの適応を増し、より良いストレス伝達、固定性、関節機能をめざした。実際に有用であった典型例（提示症例）

- 高位脱臼例で短縮骨切り併用症例。ステムデザインの時点で切除部分の大腿骨は除外してデザインしたため、中枢、末梢の両骨片で良好なフィットが得られ、骨切り部はインプラントのみで固定することができた。
- 骨切り術後の症例で、変形した形態に合わせてカスタムステムをデザインすることで、再び矯正骨切りをすることを避けることができた。
- 髄腔は極めて狭いがネックのラテラルオフセットが大きい症例。通常インプラントでは、小さい髄腔には短いネックが組み合される。
- 小人症での THA

2）ポイントの要約、適用期間、成績、効果、問題点

デザイン：CT データに基づく CAD-CAM technology（3 軸 CNC 機械で加工）。CT データから、小転子の 2cm 下方より中枢部分での fit&fill を獲得するデザインとし、以下は太さを漸減した。ネックはデジタルテンプレートにより長さ、オフセットを決定、前捻は基本的に 10°となるようにした。

ステム表面加工：

第一世代ステム／中枢 HA コーティング、末梢 sand-blasted

第二世代ステム／中枢 porous coating＋HA（50μm）、末梢 polished

症例：614 症例 762 関節（1995～2009）

これらのうち、7 年経過した 191 関節（うち DDH が 46%）と 10 年経過した 83 関節（同 57%）が今回の調査対象。男：女＝4：6、平均年齢 48（20～65）歳。10 年経過例のすべてと 7 年経過例のほとんどは第一世代のステム。ほとんどの症例がセラミック骨頭を使用。

臨床成績：すべての理由による再置換術を終点とした再置換率は、7 年グループで 1.1%、10 年グループで 2.4%であった。

臨床成績はいずれも良好で平均の機能スコア(Merle d'Aubigne)は 17 点。

問題点：術中の大転子亀裂骨折が 2/191 例（1.0%）。いずれもワイヤリングで治癒。

術後のインプラント周囲骨折 3/274（1.1%）。2 例は再置換、1 例は骨接合で治療。

術後脱臼率：7 年グループ 1.6%、10 年グループ 2.4%

X 線学的緩みを認めたものはなかった。

結論：カスタムインプラントは、サイズや形状が正常な症例にも、逸脱した症例にも、良好な固定性と中期成績をもたらした。関節機能を適正化できるカスタムデザインは機械的合併症を低減できる。

- 多数の症例と長年の経験を持ち、良好な長期成績報告。CT データによる確実な fit&fill と良好な表面加工（HA コーティング）が成功のポイントと思われる。

文献 2　Uncemented custom computer-assisted design and manufacture of hydroxyapatite-coated femoral components

Survival at 10 to 17 years

JBJS-Br　2010 年　Muirhead-Allwood SK et al （イギリス）

1）期待される臨床効果と必要とする理由

既製のステムに髄腔を合わせようとすると、過剰の骨削除が必要となるとともにストレス集中エリアを形成する。カスタムステムでは、個々の髄腔形状にステムを合わせるとともに、髄腔外形態すなわち頚部の前捻、オフセット、頸体角なども個々に適合させることができる。

2）ポイントの要約、適用期間、成績、効果、問題点

デザイン：拡大率補正された２方向単純 X 線データに基づく CAD-CAM technology。内側、外側、前方にフレアを持ち metaphysis における fit&fill をみたす。ステム長は、110（100～120）mm。デザイン決定から製品発送まで、２週間(約 16 万円)。

ステム素材と表面加工：チタン合金（Ti6Al4V）製

中枢 2/3 は grit-blast 加工の上で 80μm 厚さの HA コーティングが施されている。末梢 1/3 は、ポリッシュされテーパー形状。

後療法：術翌日から 30kg の部分荷重を開始し、４週までこれを維持した。

症例：111 症例 112 関節（1991～1997）

初めは解剖学的に特殊な症例で開始したが、成績が良いためにすぐに全例適応とした。

男/女＝53/58、平均年齢 46（25～62）歳。症例の 37%が DDH。平均経過観察期間は、13（10～17）年。

臨床成績：Oxford Hip Score，WOMAC，Harris Hip Score による機能評価は良好。Thigh pain 症例なし。

大腿骨ステムの再置換はなし。臼蓋側の問題による再手術が１例。７年と９年で追跡不可能となった２症例を除くと 10 年での生存率は 100%。

問題点：術中のカルカー部骨折１例あり鋼線締結にて治癒。

X 線所見上、2mm のステム沈下１例。Brooker Grade 1 の異所性骨化 5 例。Stress Shielding 所見 1 例。術後脱臼や神経障害はなし。

結論：HA coated CAD-CAM 大腿骨ステムは良好な除痛と中・長期の機能成績を期待でき、技術的に可能であれば、解剖学的な特殊症例に対しては、有効な治療オプションである。

- ２方向単純 X 線を利用する方法は、とくに三次元的特殊性の高い本邦では、疑問がある。広い（中枢 2/3）HA コーティングと比較的遅い後療法（全荷重４週～）が良好な結果をもたらしたと思われる。

文献 3　The Rationale, Design Characteristics, and Preliminary Results of a Primary Custom Total Hip Prosthesis

Clinical Orthopaedics and Related Research　1989 年　Stulberg SD et al（アメリカ）

1）期待される臨床効果と必要とする理由

セメントレスステムがより生理的に近いストレス伝達パターンを達成するためには大腿骨中枢部においてステムと皮質骨との広く正確なコンタクトを得ることが必要とされている。セメントレスステムでは回旋マイクロモーションの制御が困難とされているが、この制御のためには、やはり中枢での広く正確なコンタクトを得ることが必要と思われる。ところが大腿骨形態はきわめてばらつきが多いことが報告され、とくに髄腔形態と頚部形態との相関関係は薄いとされている。臨床経験からは大腿骨中枢での fit&fill がより困難であり、ときにそれは中枢形態と末梢形態のミスマッチから生じる。また、このミスマッチから生じる不完全な fit&fill は臨床的な thigh pain と関連すると推察されている。もうひとつの重要な問題はこれら髄腔の三次元形態を単純 X 線情報から正確に得ることはきわめて困難という点であり、CT により得ることができる。

2）ポイントの要約、適用期間、成績、効果、問題点

デザイン：CT データに基づく CAD-CAM technology。Metaphysis の fit&fill は小転子下端レベルから小転子上端から 2cm 上方レベルまでを重視し、この部で外側フレアを持つようにした。末梢ステムはストレート円柱形で、この部の髄腔が楕円形の場合は厚い方の骨皮質を 2mm まで削ることを許した。最終的ステム長は 130～155mm となった。

デザイン決定から製品発送まで 7～10 日間。画像情報が送付されてからインプラントが外科医の手に入るまでの総期間は 2～3 週間。

ステム素材と表面加工：チタン合金（Ti6Al4V）製

ステム中枢部の前面、後面、内側面の３面に純チタン製の wire mesh pad が加工された。Wire mesh pad は平坦な面にしか加工できないため、これらの面は平坦化された。末梢の円柱形部分には太い溝が加工された。

症例：1987～1989 年の間に 73 例の手術を行った。適応はとくに限定せず、通常のセメントレス THA の適応に沿った。症例の性、年齢、診断など記載なし。

臨床成績：術後成績の印象として、従来の機種と比較して髄腔占拠率が高い、thigh pain が少ないなどが述べられているが、具体的な数値の提示はない。

問題点：理論的問題点として、例えステムデザインが完璧な fit&fill を獲得しうるものであったとしても、それを計画通りに正確に設置しうるか否かという問題点を言及し、より正確に設置するための新しい手技を開発中であるとしている。

- Wire mesh という表面加工が低質であり、全周性コーティングができない、加工面を平坦化する必要がありその分 fit&fill を犠牲にする、といった問題点あり。中枢＋末梢の fit&fill を追求したため、比較的長いステム長で太い末梢ステムとなっており、thigh pain リスクが危惧される。

文献 4　Three-dimensional Computed Cementless Custom Femoral Stems in Young Patients

Clinical Orthopaedics and Related Research　2005 年 Wettstein Michsel et al（スイス）

1）期待される臨床効果と必要とする理由

- 初期固定性と、長期の良好な骨リモデリング（遠位固定となった場合の応力遮蔽による骨萎縮の回避）
- 上記観点から proximal fit-and-fill が望ましいが、近位大腿骨の多様な解剖学的変異（helitorsion を含む髄腔内多様性と髄腔外多様性）に対応するには custom が理想的

2）ポイントの要約、適用期間、成績、効果、問題点

- 個々の症例に応じた髄内髄外双方の解剖学的再建を目的に、一次性 OA 例にカスタムステムを使用し、良好な 5－11 年成績を得た。65 歳未満の一次性 OA の 57 症例（1990-1995）
- 3D-CT-based, Ti6Al4V, porous+HA coatings on proximal 2/3
- F/U 95 months (66-130)
- HHS: 98.8 (84-100), no thigh pain
- 2 例で 2.7 度､4 度の内反移動､2mm 以上の沈下無し､全例 stable､Gruen zone 5、6 に densification（30-40%）、Zone 7 のカラー下骨萎縮 71%
- 臨床成績＆X 線成績良好
- 問題点：カラーを勧める根拠はない、コスト（$3500+CT $300 vs. $1500）

文献 5 Custom stems for femoral deformity in patients less than 40 years of age

70 hips followed for an average of 14 years

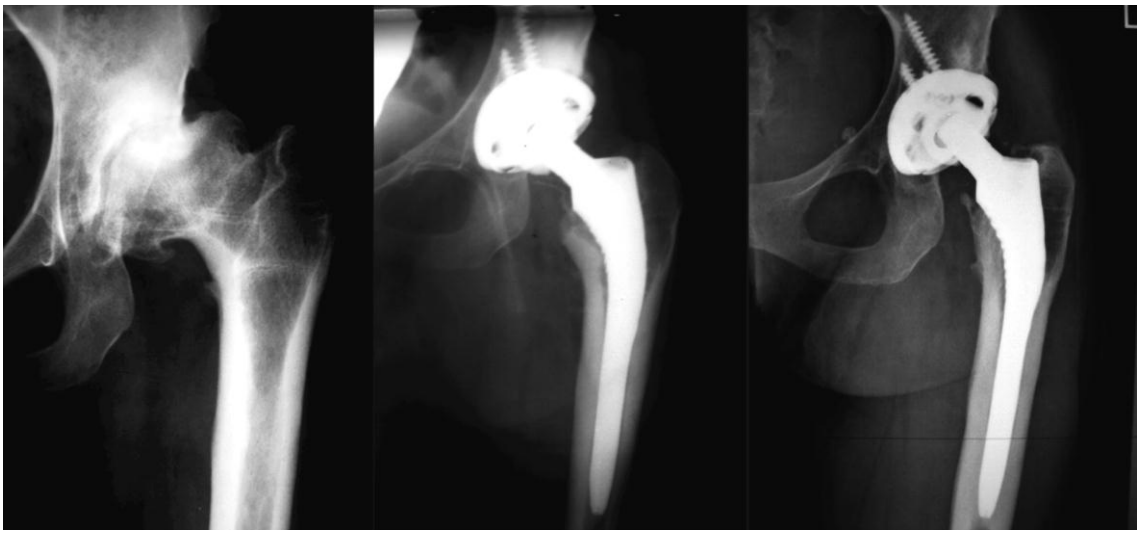
Acta Orthopaedica 2009 年　Michael Akbar et al（ドイツ）

1） 期待される臨床効果と必要とする理由

大腿骨変形のある若年者に対して、現在のセメントまたはアナトミックセメントレスステムに代わる選択肢として有用。

2）ポイントの要約、適用期間、成績、効果、問題点

- 骨幹端における Fit-and-fill を獲得するため、近位大腿骨の多様な解剖学的変異（髄腔内多様性と髄腔外多様性）に対応するには custom が理想的
- 個々の症例に応じた髄内髄外双方の解剖学的再建を目的に、大腿骨変形を伴う OA 例にカスタムステムを使用し、良好な 10－16 年成績を得た。
- 35(22-40)歳の大腿骨変形を伴う OA の 72 股（1992-1994）
- 3D-CT-based, Ti6Al4V, macrotexture+HA coatings (80-150 μm) on proximal 2/3
- 遠位固定を避けるために遠位径は小さくした
- F/U 14 years (10-16)
- HHS: 87 (42-100), no thigh pain
- 全例 stable、高度 stress shielding 認めず、Cortical hypertrophy in Gruen zone 2 (6%)、 3 (16%)、 5 (37%)、 or 6 (7%).
- 臨床成績＆X 線成績良好
- 問題点：コスト（標準の 2 倍）はかかるが、若年者に対する価値がある。



文献 6　The Custom Femoral Component is an Effective Option for Congenital Hip Dysplasia

Clinical Orthopaedics and Related Research　2006 年 Takashi Sakai et al　（日本）

1）期待される臨床効果と必要とする理由

- 大腿骨変形のある先天性股関節形成不全患者に対して、通常のステムや過去のカスタムステムに代わる選択肢として有用。
- 先天性股関節形成不全患者では大腿骨変形（特に回旋変形）を認める。Fit-and-fill が重要とすれば custom が理想的で、表面加工などの形状以外の要因を改善することで成績を改善できる可能性がある。

2）ポイントの要約、適用期間、成績、効果、問題点

- 髄内カスタム形状＋モジュラーネックにより、概ね良好な 7-11 年成績が得られた。
- 54(40-73)歳の、先天性股関節形成不全による二次性 OA の 99 股、Crowe I-III（1994-1997）
- 3D-CT-based（機械加工）、 Ti6Al4V, grooves+sand-blasted, modular neck/head, 長さ 121 mm (103–135 mm)
- F/U 9 years (7-11), 99% survival、HHS: 98 (61-100), thigh pain 7%
- 89% bone-ingrown stable, 7% fibrous stable, 4% unstable（内反挿入や術中骨折と相関）、 術中骨折 3 例、平均近位髄腔占拠率（正面/側面）=91.8/87%、Stress-shielding（I-II 度） 57%
- Sand blast 表面のカスタムステムは bone ongrowth に適さない表面の過去のカスタムステムに比べ良好な臨床成績と X 線成績を得た。
- 問題点：術中骨折や内反挿入が成績不良と関連しており、次世代カスタムステムはより短く（100mm）、かつ遠位での canal-fill がより獲得できるようにデザインを変更した。

文献 7　Three-dimensional custom-designed cementless femoral stem for steoarthritis secondary to congenital dislocation of the hip

JBJS-Br　2007 年　Flwcher. X et al　（フランス）

1）期待される臨床効果と必要とする理由

- 大腿骨近位の形成異常を伴った症例に対し、近位の骨切り無しで前捻や offset の補正が可能である。
- 脱臼性股関節症では髄腔の狭い症例、前捻角の大きい症例、lever arm の小さい症例、脚長差の大きい症例などがあり、これらを骨切りなく矯正するのに有効である。

2）ポイントの要約、適用期間、成績、効果、問題点

- 脱臼性股関節症 79 例 97 股に対し、カスタムメイドセメントレスステムを用い、その臨床成績・X 線学的検討を行った。
- 術前大腿骨頚部の前捻が平均 38.6°であったが術後、平均 23.6°の減捻ができた。平均 25 mm の脚延長ができた。
- 大腿骨近位の形成異常を伴った症例に対し、近位の骨切り無しで前捻や offset の補正が可能。
- 適応期間：記載なし
- Harris hip score：術前 58 点→術後 93 点に改善
- 術前大腿骨頚部の前捻が平均 38.6°であったが術後、平均 23.6°の減捻ができた。
- Femoral component survival：97.4%（13 年）
- 髄腔の狭い症例や過前捻の症例に対しては、カスタムメイドステムは有効。

文献 8　Custom Cementless Stem Improves Hip Function in Young Patients at 15-years Followup

Clin Orthop Relat Res　2010 年　Xavier Flecher MD et al　（フランス）

1)　期待される臨床効果と必要とする理由

　股関節機能の回復、摩耗・骨融解の減少、耐久性の向上などが期待できる。

また、固定性、長期の耐久性、大腿骨近位への荷重伝達、股関節メカニクスの回復（前捻、of fset、頚体角のバリエイションを含めたステム髄外部のデザインなど）などが期待できる。50 歳以下の若い症例 212 例 233 股に対しカスタムメイドセメントレスステムを用いその臨床的・x 線学的検討を行なった。

2)　ポイントの要約、適応期間、成績、効果、問題点

- 88%が full activity を獲得できた。
- 5 例に osteolysis を認めたが疼痛はなかった。
- ステムの survivorship は 93%であった。（15 年）
- この成績はスタンダードセメントレスステムと比較しても良好である。
- 適応期間：記載なし
- Merle D’Aubigne-Postel and Harris hip score の改善を認めた。
- 68%が HOOS score　80point 以上であった。
- ステムの survivorship は 93%であった。（15 年）
- 13 例（5.6%）にレントゲン上の異常（皮質肥厚 4 例、osteolysis5 例、stem-cortical contact3 例、pedestal1 例）を認めた。
- 脱臼 6 例（1.9%）、感染 4 例、骨化 3 例を認めた。

文献 9　The use of hydroxyapatite-coated CAD-CAM femoral components in adolescents and young adults with inflammatory polyarthropathy

TEN-YEAR RESULTS

JBJS-Br　2006 年　McCullpugh C.J et al （イギリス）

1)　期待される臨床的な効果と必要とする理由

若年の炎症性多関節症に対するセメント THA と比較して hydroxyapatite コーティングしたカスタムメイドステムは近位の固定性を高めステム沈下を減少させる。

2)　ポイントの要約、適応期間、成績、効果、問題点

カスタムメイドセメントレスステムを用いた若年（11～35 歳平均 21 歳）の炎症性多関節症例 23 関節症例 23 例 37 股に対し臨床的・X 線学的検討を行なった。

- 4 股（9.5%）に問題があり、うち 2 股は loosning を認め、2 股はリビジョンされた。
- 中ー長期の成績は良好である。
- 適応期間：記載なし
- Harris hip score の改善を認めた。
- ステムの survivorship は 83%であった。（13-14 年）
- 17 歳以上の症例では問題例はなく、統計学的にも有意差があった。

若年例においても conventional stem と比較して良好な成績であるとの報告である。

Ｖ－４　ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

1. 当該技術分野の概要

現在までに、手術ロボット、手術マニピュレータ、手術ナビゲーションシステムなど、ナビゲーション医療機器に関しては、諸外国においては規格やガイダンス、承認基準類は存在しない。また、これらに関する国際規格も存在しない。我が国のナビゲーション医療分野ガイドライン（以下、本ガイドライン）が、公的に定められた唯一のガイダンス文書である。

その意味で本ガイドラインは意義深い物であるが、これを活用して我が国初の新しい医療機器システムの迅速な製品化につなげるには、ガイドラインを up-to-date なものにするため情勢変化に対応すると共に、新しく考案されたシステムに特化した個別ガイドラインを充実していくこと、学会などと連携して環境整備をはかる必要がある。次世代人工心臓ガイドラインなど実際に製品化と開発・審査の迅速化に寄与した成功例が出てきたことで、役に立つガイドラインの条件についても新しい知見が得られている。

また、国際的にもこの分野での規格化の動きがあることから、世界で最初にガイダンス文書を整備した我が国が規格化に貢献していくことは責務であり、また国益にもかなうことである。

これらを踏まえて、ナビゲーション医療分野手術ロボット開発 WG（本 WG）を組織して本ガイドラインの改定と拡張をはかることとする。

2. ガイドライン策定の動機と意義

1) ナビゲーション医療分野の共通部分ガイドラインを 2008 年に発行して以来、規格化の動き、関連する医療機器ガイドライン[1]の新規作成などの情勢変化があり、本ガイドラインの内容を改訂・強化する必要がある。
2) 次世代人工心臓ガイドラインなど他の機器向けのガイドラインが、実際に開発と審査の促進などに役立った成功事例が生まれ、これらの成功要因の解析がなされた。それに基づいて、本ガイドラインの改訂を進めることで、本ガイドラインの効果をより高めることが期待できる。
3) NEDO プロジェクトなど、新たな技術とその応用システムの開発が進んでいる。これらの開発を促進する医療機器ガイドラインが待たれる。

このような背景を踏まえて、既存の共通部分ガイドラインの改定と、近年中に臨床移行や薬事申請が見込まれる新開発の機器を対象とする開発ガイドラインを作成することとした。

3. WG の活動目標

本 WG では、役に立つ開発ガイドラインを作成するため、以下に重点をおく。

- ナビゲーション医療開発ガイドラインをアップデートして、ISO/IEC の規格化作業に貢献する内容とする。

---

[1]本報告書においては、医療機器開発ガイドライン（経済産業省策定）と次世代医療機器評価指標（厚生労働省策定）の両方を指して「医療機器ガイドライン」と総称する。なお、厚生労働省の策定する評価指標を審査ガイドラインと呼ぶことがあるが、両者は別の物であり混同を避けるべきである。審査ガイドラインについては下記を参考。
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iryokiki/guideline/iryokikiguideline4.html

- NEDO プロジェクト成果物をカバーする開発ガイドラインを作成する。

- 開発ガイドライン以外の指標、基準作成との連携。関連する臨床基準とその運営委員会を組織する学会との連携をリードする。

3.1 作業の進め方

本 WG では、今後の作業の進め方について討議した。その結果、以下の方針で作業を進めることとなった。

- 関連する内外の規格、ISO/IEC での国際規格化、海外での動向につき、資料を収集して分析を開始する。
- NEDO プロジェクトはじめ、近年国内で盛んとなっている関連機器の開発事例を収集する。
- 開発事例につき、「ナビゲーション／ロボットマトリクス」への当てはめを行い、既存の医療機器ガイドラインで不足する部分の抽出を行う。

これらを更に進めて翌年度以降の本 WG の活動につなげる必要がある。

以下、本年度の WG 活動のために収集した資料類につき整理した。

4. ナビゲーション医療分野　医療機器ガイドラインのこれまでの経緯

医療機器ガイドライン事業は経済産業省と厚生労働省の連携事業として 2005 年度から開始された。「ナビゲーション医療分野」は同年より編集作業が開始され、2010 年度までに、開発ガイドラインとして 2008 年より 4 通[1-4]、評価指標として 2010 年に 3 通[5-7]の医療機器ガイドラインが発出されている（以下）。

- 共通部分開発ガイドライン 2008[1]
- 骨折整復支援システム開発ガイドライン 2008[2]
- 脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム開発ガイドライン 2008[3]
- 位置決め技術/ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関する開発ガイドライン 2010[4]
- 骨折整復支援装置に関する評価指標[5] (2010 年)
- 関節手術支援装置に関する評価指標[6] (2010 年)
- 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標[7] (2010 年)

また、2011 年のガイドライン化を目指して、以下のワーキンググループが活動している。

- ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）開発 WG[8]
- 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG[9]

共通部分開発ガイドラインは、この中で最も早期の 2008 年 6 月に公表されたものであり、その後幾つかの情勢変化が生じている。また、記述をより具体的にして新規参入者などが開発を進めやすくする工夫が必要な部分がある。以下に、それらについて挙げていく。

5. 情勢変化

5.1 新しい関連規格・医療機器ガイドライン

共通部分開発ガイドラインが編集された 2007~8 年以降に発行された重要な規格や医療機器ガイドラインを調査した。

5.1.1 ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）

近年、医療機器の高度化、低侵襲化にともない機器を使用するにあたって熟練を要するものが増えている。このため、新規医療機器の薬事承認において所定のトレーニングの実施を求める承認条件が付されるケースが出ている。

ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）開発 WG では「医療機器のトレーニングを設計するための指針」、すなわちトレーニングの設計方法のガイドラインを示すことを活動目的としている[8]。同 WG では、平成 22 年度にガイドラインを策定した。

本 WG の想定する新しいシステムにおいても、トレーニングシステムを提供することが構想されており、また承認条件としてトレーニングシステムの提供を求めることが予想される。そこで、本ガイドラインにおいて、トレーニングシステム開発ガイドラインを引用してトレーニングシステムとそのカリキュラムの設計に役立てる事が望まれる。なお、現在の共通部分開発ガイドラインにはトレーニングの設計指針に関する項目は設けられていない。

5.1.2 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

コンピュータ診断支援(CAD)は、CT 装置などで得た画像から、がん病巣部などを検出してこれを診断する補助を行う、画像認識ソフトウェアを核とするシステムである。画像診断断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG では、CAD(コンピュータ診断支援装置)の開発ガイドラインの策定、医療機器におけるソフトウェアの在るべき姿を検討することを目的としている[9]。同 WG では平成 22 年度に関連する開発ガイドラインを策定した。

本 WG の想定する新しいシステム、あるいは既に発出された「脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム」においても、病変部位、焼灼部位の半自動追尾機能などが想定されており、センシングに基づく半自動追尾技術とその性能、有効性、安全性の検証方法に関しては CAD におけるそれと技術的に近い関係にある。

脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム開発ガイドラインにおいても、追尾アルゴリズムの検証方法などについては具体的に述べられていない。そこで、CAD の開発ガイドラインを引用して、性能試験法の設定に役立てる事が望まれる。

5.2 国際的な動向

前記のように、手術ロボット、手術マニピュレータ、手術ナビゲーションシステムなど、本ガイドラインの守備範囲とするナビゲーション医療機器に関しては、諸外国においては規格やガイダンス類は存在しない。また、これらに関する国際規格も存在しない。我が国の本ガイドラインが、公

的に定められた唯一のガイダンス文書である。

一方、ナビゲーション医療機器のなかでも手術マニピュレータの市場規模の成長が著しいほか、ロボット技術の伸展に伴い、手術マニピュレータ以外にもロボット的な機器が医療応用されるようになってきた。これに伴い、医療ロボットに関する国際規格を策定する動きがでている。

また、海外での医療機器規制、特に欧州の医療機器指令の改定により、機械指令との関係を理解する必要性が生じている。

ここでは、これらの動きにつき資料を整理する。

5.2.1 ISO TC184/SC2 による medical robot safety 規格化の動き

ISO TC184/SC2 では、機械安全体系(ISO 12121)の C 規格として ISO 10218-1:2006（産業環境下のロボットの安全規格）を策定し、また現在 ISO 13842（非医療パーソナルケアロボ安全規格）の審議を進めている。

後者の策定にあたって、SC2/WG7 では当初、医療向けのパーソナルケアロボットも scope に含めて議論していた。しかし医療向けを議論するための専門家が集まっていないこと、各国で医療向け機器は医療機器としてその他のロボット製品とは異なる規制体系の元におかれることなどから、医療向けロボット(medical robot)を切り離して規格化作業が進行した。

SC2/WG7 から分離された study group (SG)が 2009 年 8 月に結成され、活動を開始した。SG は、SC2 の正式な WG ではない非公式な WG として認識されている。

SG のメンバーは、SC2/WG7 の expert のうち、medical robot にも関心がある者の他に、Intuitive Surgical 社（米）、HoCoMa 社（スイス）など、手術ロボット、福祉ロボットの関係企業の expert が参加している。参加国は、英、米、独、スイス、韓国、日本、中国であり、座長は GurvinderVirk 氏（英）であり、事務局は WG7 事務局（スウェーデン）が代行している。

SG 会合は、WG7 会合と合わせて、2009/10（東京）、2010/02（フロリダ）、2010/06（パリ）、2010/10（ブダペスト）、2011/01（ウェリントン）の 5 回開かれている。

2010/06 の会議より、IEC TC62A の議長である Chuck Sidebottom 氏（Medtronics）がオブザーバ参加しており、この規格化作業を ISO と IEC の共同 WG (JWG)で実施する方向で協議されてきた。その提案が 2011/01 に IEC 側で投票が始まっている。〆切は 2011/04/22 である。

なお、現在の提案は、JWG の組織の是非に関するものであり、期限を設定して規格化を進めねばならない new work item proposal (NWIP)ではない。

検討中の規格案の概要

Medical robot の大まかな範囲としては、手術機器、治療機器、診断機器、リハビリテーション機器、福祉機器のうち、ロボットに該当するものが考えられている。代表例としては、da Vinci 手術システム、外骨格歩行アシストシステムをリハビリテーション用に利用する場合が挙げられている。

規格案は、ISO 側で検討が始まったことから、ISO 規格として発行する見込みである。しかし規格の構成は、この規格の使用形態を考慮して、医用電気安全規格 IEC60601 のシリーズとの整合を重視することとなった。規格番号としては ISO-80601-x-y といった形式が使われる見込みである。IEC60601 シリーズは、60601-1 一般要求事項の下に置かれる。

- 60601-1-x 副通則(collateral standard)
- 60601-2-x 個別規格(particular standard)

の階層構造をなす。前者はその scope に合致する全ての医用電気機器に適用される。当初は、medical robot に含まれる医用電気機器が手術機器、リハビリ機器など多岐にわたることから、collateral standard を目指すとされている。ただし、collateral standard は適用範囲が広いこと、後に述べるように medical robot の定義が簡単でなく現在の ISO 側の定義のままでは曖昧さがあることから、新規格の影響が広がることを懸念する意見が IEC 側で出ている。

課題

これまで 5 回の会合を重ねてきたにもかかわらず、どのような内容の規格になるかの方向性はさだかでない。問題は、medical robot をどのように定義するかにある。

現在、medical robot の定義は暫定的に

> medical robot: robot or a robotic device intended to be used as a medical device.

としている。Robot および robotic device は、ISO TC184/SC2/WG1 にて進めている語彙定義に含まれており、現在 ISO DIS 8373 として投票が進められている。この中では、

> robot: actuated mechanism programmable in more than one axis with a degree of autonomy, moving within its environment, to perform intended tasks.
>
> robotic device: actuated mechanism fulfilling the characteristics of industrial robot or service robot, but lacking either number of programmable axes or the degree of autonomy.
>
> autonomy: ability to control movement and communication to perform intended tasks without human intervention.
>
> service robot: robot that performs useful tasks for humans, society or equipment excluding industrial automation applications.
>
> industrial robot (or manipulating industrial robot): automatically controlled, reprogrammable, multipurpose manipulator, programmable in three or more axes, which may be either fixed in place or mobile for use in industrial automation applications.

のように定義されている。IEC 側では、robot, robotic device, autonomy の定義が曖昧で、解釈次第でかなり多くの、普通はロボットとは見なされない医療機器まで含まれてしまうのではないかとの懸念が示された。

現在、IEC で投票に付されている提案書（参考資料 1）では、”Robots and robotic devices to establish a new Joint Working Group on Safety for medical devices using robotic technology”とされており、ここには robotic technology との語彙がある。この言葉を規格案で使用する場合、robotic technology を別途定義する必要が生じると考えられる。

従来から、robot は定義が難しい言葉として知られ、多くの定義が試みられてきたが万人が満足する定義には至っていない。

予想される内容

医療ロボットに内包される多くの技術が既に IEC-60601-1, -1-1 などでカバーされている。同規格

体系が十分にカバーしない部分として、機械的安全性がトピックになる事が予想される。機械的安全性に関しては、IEC 60601-1 の 9 章でこれを規定しているが、機械安全関連の規格と比べると、一般的記述となっている。

規格化の必要性、規格の有用性

国内的には、国際規格が成立すると、認証基準（クラス２機器）、承認基準（クラス３、４機器）にて国際規格を参照することが可能となる。特に承認基準では国際規格を直接の基準とすることが可能であり、承認や認証の技術基準が明確化することが期待できる（認証基準では、JIS を基準とすることとしているが、多くは国際整合が図られた翻訳規格である）。

ただし、現行の JIS T0601-1 あるいは IEC60601-1 Ed.3 でも相当部分をカバーすること、また医療ロボットに該当する機器の国内承認の歴史が浅く、ただちに承認基準を示して類型的に審査することにならないと予想され、この点でのメリットはすぐには得られない。

海外では、欧州の医療機器指令での適用が想定される。ただし、こちらも IEC60601-1 Ed.3 で既に十分カバーされており、医療ロボット規格の有無が CE マーク取得を促進する材料にはならない。

医療ロボット規格に期待される役割は、薬事法的な承認審査への役割よりも、機械安全体系と医療機器安全体系の隙間、患者と患者以外の人の安全の隙間を埋める役割が期待される。

機械安全体系と医療機器安全体系

医療機器に関する現在の安全規格は、医用電気機器の規格である IEC60601 系、生体適合性をカバーする ISO10993 系など幾つかのシリーズからなる。これらの規格の系譜の成立は、欧州における医療機器規制である欧州医療機器指令(Medical Device Directive)、同指令と対応付けられた EN 規格によるところが大きい。EN 規格として作成された地域規格を国際規格に昇格させ、その規格への適合を CE 認証の要件とする EU の国際標準戦略の一部として機能してきた。

一方、産業機械など機械製品を広くカバーする安全体系として、ISO-12100 を頂点とする機械安全規格体系がある。こちらも欧州機械指令(Machine Directive)と、これと対応付けられた EN 規格が源となっている。このように、現代の安全規格体系は、EU における規制体系の考え方を具現したものとなっている。

欧州機械指令では従来は「医療機器指令の対象製品は、機械指令の適用対象から除外する」とされてきた。ところが、2006 年の機械指令の全面改正(Directive 2006/42/EC)[8]において上記の除外規定が削除された。ここでは、「機械指令が基本要件にて言及するハザードのうち、機械指令以外の指令がより具体的にカバーしているものには、機械指令を適用しない」(it shall not apply, or cease to apply, where the hazards referred to in its essential requirements are wholly or partly covered more specifically by other Community directives)と述べられている。そして、2007 年の医療機器指令の一部改正(Directive 2007/47/EC)[9-11]ではこれに対応して、「機械に該当する医療機器にあっては、機械指令の定める基本要件(EHSR = essential health and safety requirements)を、医療機器指令のそれよりも具体的である場合に限り適用する」とされている。

具体的には、NB-MED/2.2/Rec 5[12]に、機械指令が適用されるべき条項としてリストされている（巻

末附録)。この中では、制御装置、エネルギー源の隔離などの項目が医療機器指令よりも詳しいとされている。

機能安全(Functional safety)と医療機器

機能安全(functional safety)とは、ソフトウェア的な機能により安全に寄与する装置やソフトウェアなどのシステムの、危険側故障確率が十分低いことをバリデーションすることで、仕様で定めた安全性を確保する。IEC SC65 で確立され、IEC 61508 シリーズ(JIS C 0508 シリーズ)として規格化されている。

広汎な応用を想定しているため概念的なフレームを提供する規格となっており、難解である。現在、機械安全体系の一部として組み入れられている。

ソフトウェア的な安全機能、ソフトウェアを含む安全関連のセンサやモジュールは現在の医療機器でも不可欠のものとなっており、機能安全の実現は必須と考えられる。

しかし、医療機器の分野では IEC61058 シリーズへの適合をそのまま要求することは今までは行われていない。医療機器の場合、機能安全は ISO14971 によるリスクマネジメントサイクル、IEC 60601-1 と IEC 62304、および医療機器の基本要件(Essential Requirements)の実施といった、規格とこれを適用する各国規制の組合せにより、安全を達成している。IEC の TC62 では、IEC61508 シリーズの導入を IEC 60601 シリーズに対して行わないとの議決[(13)]を行っている。

5.3　医療機器ガイドラインの成功事例の解析

医療機器ガイドライン事業は平成 17 年に開始され、6 年が経過した。経済産業省と厚生労働省の連携事業として、開発ガイドライン及び次世代医療機器評価指標を発表してきた。ガイドライン事業が開始されて 5 年が経過して、その間に 13 通の開発ガイドライン、12 通の評価指標が公表されている（表 1)。

表 1：公開された医療機器開発ガイドラインおよび次世代医療機器評価指標

分野	医療機器開発ガイドライン	次世代医療機器評価指標
体内埋め込み型能動型機器(人工心臓)	高機能人工心臓システム	次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標
テーラーメイド医療用診断機器(DNA チップ)	DNA チップ	DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標
ナビゲーション医療（手術ロボット）	ナビゲーション医療分野共通	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標
	骨折整復支援システム	骨折整復支援装置に関する評価指標
	脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム	関節手術支援装置に関する評価指標
	ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保	

体内埋め込み型材料 （人工関節・インプラント）	ハイブリッド型人工骨・骨補填材	骨形成因子（BMP）含有人工骨に関する評価指標
	次世代（高機能）人工股関節	
	カスタムメイド骨接合材料	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標
再生医療	ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン	重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標
	除染パスボックス設計ガイドライン	角膜上皮細胞シートに関する評価指標
		角膜内皮細胞シートに関する評価指標
		関節軟骨再生に関する評価指標
バイオニック医療	植込み型神経刺激装置	神経機能修飾装置に関する評価指標

特に、人工心臓開発ガイドライン・評価指標は、2010 年に承認された国産の人工心臓の申請と承認の迅速化に貢献した。人工心臓ガイドラインでは、臨床評価のプロトコル設計を含めて超えるべきハードルが明記されており、これが早期申請、早期承認に貢献したとみられている。

ただし、人工心臓は医療機器の中では古典的な分野であり、これまでの研究開発の蓄積が多かったことが無視できない。かつ、成熟した研究コミュニティと、その指導者たちの強力なリーダーシップが有効に作用した。ガイドラインだけでなく、関連医学会による施設基準の整備、早期承認を求める７万人署名などが切れ目無く用意された。

なかでも見逃せないのが、「内外での治験の結果が共有されていること」である。人工心臓の開発者の間では、どの社の試作機が治験で何症例実施されて承認になった、どの試作機が何例までの予定で治験中だ、といった情報が事実上オープンである。

医療機器の業界では、治験を実施していること自体を企業秘密として表に出したがらない体質があり、これは異例のことである。治験の契約において、臨床試験の成績のうち被験者の状態に関することは、秘密保持の拘束をかけない等の工夫がなされている。

情報の隠蔽は他社に波及して分野全体がそうなる。研究者たちが全体像を知るまでに時間がかかるだけでなく、薬事法審査の審査員も審査（承認）の勘所をつかむのに時間がかかり、承認を遅らせる可能性がある。情報をなるべくオープンにしていける分野が有益なガイドラインを得るものと予想される。

5.4 共通部分開発ガイドラインで改訂が期待される部分

共通部分ガイドラインの目次構成と、改訂が期待される課題の候補を以下に示す。

目次項目	課題候補（空欄部は特筆する課題なし）
1.　序文	
2.　定義	
3.　ナビゲーション医療分野の基本的考え方	
3.1.精密手術用機器の研究開発者の行うリスクマネジメントに関する基本事項	
3.2.臨床研究時の試作品の実現過程における要求緩和	
4.　個別リスクマネジメント項目	
4.1.電気的安全性	
4.2.生物学的安全性	
4.3.機械的安全性	ISO/IEC での規格化作業に対応した項目。特に IEC60601 の essential performance の考え方、EU 機械指令との整合性。機械完全体系の概念導入など、規格化の動向次第では我が国の医療機器メーカーにとって不慣れで難しい対応を迫られる可能性があるため、医療機器の有効性・安全性の担保に過不足ない機械的安全性の実現に必要な事項を検討する。
4.4.安定性、耐久性、洗浄・滅菌性	洗浄性と滅菌性に関する設計指針と、その検証方法の例示。 現在、洗浄性の検証方法に関する規格、厚労省通知は存在せず、各社が社内規格に基づいて行っている。滅菌性の検証に関しては、一般的な考え方は示されているが、ナビゲーション医療機器に適用したときにどのような条件で試験すべきかは、実施者が考案しなければならない。新規参入を考えている企業、あるいは工学系の大学研究者にとって、この状況は障壁となる。 また洗浄滅菌性を十分考慮せずに開発を進めたため、臨床研究の直前に問題が露呈して設計からやり直すという事例も散見されることから、検証法などを例示する事を試みる。
4.5.ソフトウェアの品質管理	画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）において議論されている、ソフトウェア医療機器とその評価に関する考え方を導入する。

4.6.治療目的で放射するエネルギー	ナビゲーション医療システムと集束超音波、光線力学療法との併用など、新たな治療法との関連
5. 臨床研究の実施前までに試験評価する項目	
5.1.安全性試験評価	
5.2.性能試験評価	
5.3.手術室での動作試験	

トレーニングに関する項目は、現在の版では含まれていない。改訂版ではトレーニング開発 WG 報告書あるいは策定されたガイドラインを引用する。

6. ガイドラインの検討過程

第 1 回開発 WG 委員会

日　時　平成 23 年 2 月 21 日（月曜日）14:00～16:00
場　所　オフィス東京　６階　F 会議室
出席者　伊関、森川、大西、高橋（以上委員）、安達、加藤（経産省）、植松（国立衛研）、本間、鷲尾（事務局／産総研）（敬称略）

議事概要

1) 委員の紹介
- 各委員の紹介を行い、委員同士の話合いで伊関委員が座長に選出された。

2) 今年度の開発ガイドライン作業の概要とスケジュール
- 事務局より活動目標のたたき台を説明した。
- 次世代医療機器評価指標検討会に期待するものがあったとしても、既に審査項目については積み上げてあるので、その点についてはアピールするところ、これまでの審査項目で読めない新しいものがあるか、を明確にして欲しいとの意見。

3) ISO/IEC の medical robot safety 議論の概要と日本の戦略
- 事務局より現在の ISO/IEC での議論の概要を説明した。
- 既承認医療機器である da Vinci にないものを目指して提言することが必要との意見。
- ロボットは硬いのと柔らかいのがあるべきであるが、今は硬いロボットであり産業用も医療用も目的でのみ分けられている。そこでセンサ等による柔らかいロボットのコンプライアンスの基準について提言することを考慮してはどうか、との意見。

4) NEDO 事業成果物の製品化に向けてのガイドラインの内容
- 審査 WG が提案した「ナビゲーション／ロボットマトリックス」への当てはめをまず行い、不足があるか確認することが必要との意見。

- そこでマトリックスの当てはめ作業を行った後、NEDO 成果物の製品化にむけたガイドラインについては適用する成果物の選定も含めて検討することとなった。
- 滅菌洗浄性についてあえてガイドラインを作成する意義はなにかとの意見。それに対し工学系大学では往々にして初期に考慮されておらず再設計となることがあるとの意見。

5) 総括

- 来年度も本 WG の活動を続けていくことで認識が一致した。

＜配布資料＞

資料 1. 委員名簿
資料 2. 活動スケジュール、活動目標
資料 3. 過去のガイドラインの成功要因、失敗要因、審査側との連携強化策
参考資料 1. ナビゲーション医療開発ガイドライン及び審査指標
参考資料 2. 審査指標における治験に関する記載
参考資料 3. ナビ医療開発及び審査 WG 委員リスト
参考資料 4. ISO TC184/SC2/WG7 Study Group "Medical Robot 関連資料
参考資料 5. ISO TC184/SC2/WG7 Study Group "Medical Robot に関する国内委員会 報告書

7. まとめと今後の進め方

当該分野は、da Vinci サージカルシステムの普及をうけて、「da Vinci 後」の探索が本格化している。その有力な候補が、シングルポート手術などの内視鏡外科の新たな手技のための新たなツール、情報とマニピュレーションをシステムのレベルで統合した情報統合型の手術マニピュレータ、治療処置支援システムであると考えられる。我が国でもこの分野の開発が進んでいる。

そこで次年度以降は、ガイドライン化作業の本格化をはかる。具体的には、共通部分ガイドライン(2008)の改訂、NEDO 事業などタイムリーに進んでいる研究開発の成果の実用化を促進する個別機器ガイドライン化が考えられる。

ガイドライン策定にあたっては、審査 WG，関連学会との連携と問題意識の共有を高めること、そして国際戦略としては、ISO/IEC 議論をリードする内容とバックデータ・資料の収集を進めていく必要がある。

参考文献

(1) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 (共通部分) 開発ガイドライン 2008.
(2) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 (骨折整復支援システム) 開発ガイドライン 2008.
(3) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 (脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム) 開発ガイドライン 2008.
(4) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野/位置決め技術/ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保 に関する開発ガイドライン 2010.
(5) 薬食機発 0118 第 1 号, 骨折整復支援装置に関する評価指標. 2010/01/18;
(6) 薬食機発 0118 第 1 号, 関節手術支援装置に関する評価指標. 2010/01/18;
(7) 薬食機発 0528 第 1 号, 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標. 2010/05/28;
(8) EU, 2006/42/EC, Machine Directive. 2006-5-17;
(9) [EU, 2007/47/EC, Medical Device Directive. 2007-9-5;
(10) EU, ENTR/F3/PBE/D(2009)19003, Impremention of Directive 2007/47/EC Amending Directives 90/385/EEC, 93/42/EEC and 98/8/EC. 2009-6-5;
(11) EU, ENTR/F/3/PBE/pdw D (2009) 27250, Interpretation of the Relation Between the Revised Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC Concerning (Active Implantable) Medical Devices and Directive 2006/42/EC on Machinery. 2009-8-21;
(12) EU, NB-MED/2.2/Rec 5, Machinery Directive's Essential Health and Safety Requirements (EHSR) relevant for Medical Devices. 2009/03/31;
(13) TC62 IEC, Resolution 1: Functional safety (Exemption of SC65A safety pilot function). 2006/10/05;

Ｖ－５　ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）

1. 当該技術分野の概要

1.1 背景と経緯

急速に高度化・低侵襲化が進行している医療機器では、機器を使用する際に熟練を要するものが増えている。医療機器を適正に使用し患者の安全を確保するため、新規医療機器の審査において、承認条件として所定の講習会でトレーニングを受けた上での機器使用を求められる事例が出てきている。このような状況に鑑み、平成 20 年度より医療機器を開発するために必要な項目を検討するためのワーキンググループ（以下、WG）として、ナビゲーション医療分野におけるトレーニングシステム開発 WG（本 WG）が発足した。

1.2 ガイドライン作成の目的と方針

平成 22 年度までに本開発 WG が目指す目的は、「医療機器のトレーニングを設計する場合に、どのような内容にすれば良いか」を示す、トレーニング設計方法ガイドラインを提示することである。まず、平成 20 年度に医療機器に関するトレーニングについての現状調査を行い、翌 21 年度に具体的な医療機器と対象手技について実際にトレーニングプログラムを設計し、その経験を踏まえて平成 22 年度にガイドライン化する方針で臨むこととした。

平成 20 年度の調査研究[(1)]では、医療機器をナビゲーション関連に限定せず、また新規機器の承認条件としてのトレーニング以外のものについても、広く調査対象とした。また、トレーニングそのものについての研究および医療以外の分野におけるトレーニングの例として航空機パイロットについて調査した。

平成 21 年度は、新規医療機器トレーニングプログラム設計のケーススタディとして、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）「インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト」（以下、インテリプロと称する）にて新規に開発が進められている医療機器より脳神経外科手術を支援する手術ロボットについて、その機器の基本操作トレーニングコース（講習会）を実際に設計・実践した。その経験を踏まえ、トレーニング設計のためのガイドラインの考え方を検討した[(2)]。

平成 22 年度は、医療機器の基本操作に関するトレーニング設計のガイドラインを策定し、ガイドラインの一部として、トレーニングプログラム（講習会）テキスト（シラバス）のひな形を提供することとした。平成 21 年度に作成した講習会テキストは、ケーススタディで採り上げた手術支援ロボットのプロトタイプに実装されていない部分については内容が欠落しており、不完全である。そこで、プロトタイプの実装を離れ、最終的な製品の仮想仕様を想定して講習会の内容を充実させ、手術支援ロボット開発において参考にできるシラバスのひな形を作成した。そのひな形をもとに、トレーニング設計のガイドライン化を検討した。

なお、本 WG は直接対応する審査 WG を持たない。これは、医療機器の薬事承認審査において、研修の受講が承認条件に含まれる場合でも、トレーニングプログラム案を参考資料として提出することが求められるものの、トレーニングプログラムそのものが審査対象ではないことに起因する。

【 参考文献 】

(1) 平成 20 年度 戦略的技術開発委託費 医療機器開発ガイドライン策定事業（医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業）医療機器評価指標ガイドライン ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）開発 WG 報告書, 2009.03. (URL: http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2008/techrep_artificalheart_ft2008.pdf ; Accessed 2011.03.23)

(2) 平成 21 年度戦略的技術開発委託費 医療機器開発ガイドライン策定事業（医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業）医療機器評価指標ガイドライン ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）開発 WG 報告書, 2010.03. (URL: http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2009/techrep_trainingsystem_fy2009.pdf ; Accessed 2011.03.23)

2. ガイドラインの検討過程

平成 22 年度は、4 回の WG 委員会、および 1 回の小委員会を開催した。

2.1 第 1 回 WG 委員会概要

(1) 開催日・場所 10 月 15 日（金）／ オフィス東京

(2) 出席者（五十音順、敬称略）

・委員：浅野 武夫（オリンパス株式会社）、石原 謙（愛媛大学）、高橋 優三（岐阜大学）、友田 幸一（関西医科大学）、黛 成彦（テルモ株式会社）、森川 康英（慶應義塾大学）、劉 学振（三菱プレシジョン株式会社）、若林 俊彦（名古屋大学）

・経済産業省：安達 昌孝（商務情報政策局 医療・福祉機器産業室）
加藤 二子（産業技術環境局 研究開発課）

・事務局：山下 樹里（産業技術総合研究所）

(3) 内容

1) 経済産業省挨拶

経済産業省医療福祉機器産業室の安達氏より、「年度内の短い期間ではあるが、メーカーの方が使えるガイドラインを作成いただきたい」との挨拶があった。

2) 座長選出、委員紹介

昨年度に引き続き、友田委員を座長に選出した。

各委員およびオブザーバ参加者が自己紹介した。

3) 平成 21 年度の報告

平成 21 年度本 WG 報告書（抜粋）にもとづき、平成 21 年度の内容を事務局より概説した。昨年度は、ケーススタディとして、名古屋工業大学及び名古屋大学にて NEDO プロジェクトで開発中の脳神経外科手術支援ロボットを題材に、開発中の医療機器の講習会プログラムを実際に設計・実施した。その経験を踏まえ、講習会プログラムの設計のためのガイドラインにはど

のような項目が必要であるかを「ガイドラインの考え方」としてまとめた。なお、この手術支援ロボットは、NEDO プロジェクトでは立体内視鏡に機能を限定した形で開発継続中とのことである。

4) 平成 22 年度の活動方針（討議）

・今年度の報告書の内容は、昨年度のガイドラインの考え方の完成度を上げ、サンプルとして手術支援ロボットの基本操作講習会のテキストのひな形を作る。学会との連携、市販後のフィードバックプロセス、機器改良・適応拡大についても整理。

・「安全の確保」の具体的内容が、機器依存の部分と一般的な部分に分けられると良い。

・まず、例とする仮想の手術支援ロボットの仕様を決定する必要があるので、11 月 24 日に小委員会を開いて検討する。

・講習会の内容は、機器審査においては参考資料として添付を求められるが、内容は修正が可能である（昨年度報告書では、審査中は変更不可、としていたが、修正を要する）。

5) 今後の予定

・2010 年 11 月 24 日午前　仮想手術支援ロボット仕様検討小委員会（名古屋大学）

・2010 年 12 月 2 日　17 時～19 時　第 2 回 WG 委員会（東京）

・2011 年 1 月 21 日　16 時～19 時　第 3 回 WG 委員会（東京）

2.2 第 1 回小委員会概要

(1) 開催日・場所 2010 年 11 月 24 日（水）／ 名古屋大学医学部附属病院

(2) 出席者

・委員：石原 謙（愛媛大学）、高橋 優三（岐阜大学）、友田 幸一（関西医科大学）、劉 学振（三菱プレシジョン株式会社）、若林 俊彦（名古屋大学）

・事務局：山下 樹里（産業技術総合研究所）

(3) 内容

本小委員会は、医療機器の使用方法トレーニング設計ガイドラインの検討を開始するにあたって必要となる、仮想的な医療機器（脳神経外科手術支援ロボット）の具体的な仕様を決定するために開催された。構成員は WG 委員と事務局とした。

検討内容は以下の通りであった。

・適応：グリオーマ（神経膠腫）を対象とする。これは、脳腫瘍手術の 1/3 を占める。正常組織との境界が不明瞭で、取り残しが見えにくいため顕微鏡での摘出では限界があり、再発につながっている。新規機器で摘出率を 100%に近づければ生存率の向上が期待できる。

・要求仕様：腫瘍の大きさ直径 30mm 程度、直径 10mm 程度・深さ数 cm の進入孔一カ所からアクセスする。（将来は数ミリ径の進入孔が複数で、同時並行で手術する、という可能性もあり。）顕微鏡視野の死角部分に残る腫瘍（進入孔の入り口付近）は厚さ 3-6mm 程度で、顕微鏡視野内の摘出後の残存腫瘍は厚さ 1mm 以下となっている。

・既存機器紹介：軟性内視鏡、フレキシブル鋭匙鉗子、視野方向可変硬性腹腔鏡、NOTES 用手術ロボット、使い捨て透明シース（鞘）に鉗子チャネルがあり本体は内視鏡のみの軟性鏡、など。

・本 WG で想定する仮想手術支援ロボットの仕様（案）: 小型 C-アームにて支えられた semi-rigid scope タイプで、内視鏡（単眼視）と鉗子チャネルを 2 本備える。吸引管、鉗子、超音波破砕装置、レーザ等の術具を、必要に応じて鉗子チャネルにセットして使用する。遠隔操作により、術具先端（すなわち内視鏡）の位置を決定し、鉗子操作する。内視鏡先端位置の操作インタフェースは顕微鏡に準じる。鉗子等の操作インタフェースは、既存の鉗子等の把持部分に準じたものとする。（例えば、吸引管の吸引力は、手元把持部分にある空気穴を塞ぐ面積で調整するなど。）遠隔操作は内視鏡手術に比べ、操作精度の点で有利となることが期待される。

2.3 第 2 回 WG 委員会概要

(1) 開催日・場所 2010 年 12 月 2 日（木）／ オフィス東京

(2) 出席者

・委員： 浅野 武夫（オリンパス株式会社）、石原 謙（愛媛大学）、梶田 泰一（名古屋大学）、高橋 優三（岐阜大学）、友田 幸一（関西医科大学）、劉 学振（三菱プレシジョン株式会社）、若林 俊彦（名古屋大学）

・経済産業省： 安達 昌孝、吉野 正人（商務情報政策局 医療・福祉機器産業室）、加藤 二子（産業技術環境局 研究開発課）

・産業技術総合研究所：安佛 尚志

・事務局： 山下 樹里、本間 一弘、山根 隆志（産業技術総合研究所）

(3) 内容

1) 事例紹介

三重大学脳神経外科学 滝和郎教授より、「頸動脈ステント術 －本邦での発展－」について事例紹介をいただいた。対象機器は輸入品であるため、講習会のプログラム自体は既に米国で実施していたものを使用したが、市販後調査から、やはり従来には無かった新規な部分（本件ではプロテクションデバイス）の講習に重点を置くべきであるなど、トレーニングプログラム設計上、貴重なお話を伺うことができた。

・Q. 見直し期間が 3 年毎とあるが、陳腐化を防ぐために、見直しは 2 年ごと（できれば毎年）にしておいた方が良いのでは？ --- A. 非常に急速に変わっている段階では、3 年に固執する必要は無い。毎年変えても良いかもしれない。ただし、市販後調査では 4 年後に見直すことが決まっているので、それに合わせざるを得ないところがある。

・Q. 本当に勉強したかどうか、品質保証をすることは？ --- A. 現在は性善説で、チェックはしていない。今後、一般的な手技になり得るので、そのようなコントロールをする組織を作ることはしなかった。

・Q. トレーニングプログラム中で、シミュレータ体験が必須となっているが？ --- A. 頭部の専門ではない循環器の医師には好評である。今回は会社の方で既にシミュレータを持っており推薦されたため採用したが、必ずしも必須とは考えていない。

・Q. 経験すべき症例数はどう決めたか？ --- A. 米国の腹腔鏡手術のテスト結果を参考に決定。

・Q. トレーニングの費用負担は？ --- A. すべて企業が負担している。

2) 議事録確認

第 1 回 WG および小委員会の議事録を確認した。

3) 平成 22 年度報告書案　討議

平成 22 年度の報告書の中の、講習会テキストひな形（案）について討議した。まず、小委員会で検討した仮想脳神経外科手術支援ロボットの仕様について事務局より説明した。その機器を想定した第一段階（基本操作）講習会テキスト案について討議し、執筆分担を決めた。2010 年 12 月 20 日を目処に、第 1 回の原稿を電子メールにて集めてまとめ、再度内容をメールベースでチェックすることとした。

4) 今後の予定

・2011 年 1 月 21 日　17 時～20 時　第 3 回 WG 委員会（東京）

2.4 第 3 回 WG 委員会概要

(1) 開催日・場所 2011 年 1 月 21 日（金）／ オフィス東京

(2) 出席者

・委員：石原 謙（愛媛大学）、高橋 優三（岐阜大学）、友田 幸一（関西医科大学）、黛 成彦（テルモ株式会社）、森川 康英（慶応義塾大学）、劉 学振（三菱プレシジョン株式会社）、若林 俊彦（名古屋大学）

・経済産業省：安達 昌孝（商務情報政策局 医療・福祉機器産業室）、加藤 二子（産業技術環境局 研究開発課）

・事務局：山下 樹里、本間 一弘、山根 隆志（産業技術総合研究所）

(3) 内容

1) 事例紹介 「da Vinci　サージカルシステム　トレーニングプログラムについて」

製造元のインテュイティブサージカル社 松浪恵子様より、標記についてトレーニングプログラムの事例紹介をいただいた。発表後、国内販売代理店の（株）アダチ　ダヴィンチ事業本部本部長　餅谷俊明様も加わり、下記のような質疑応答を行った。

・Q. 米国での発売から国内での薬事承認まで 10 年も経過しており、デバイスラグが長いが、理由は？ -- A. 国内での治験終了時に当時の販売業者が倒産、その治験データを引き継いで販売してくれる会社が他になかった。日本国内では、「まだロボット手術は時期尚早」という認識が大勢だったことが背景にあると考えられる。国内の販売業者を探すうちに数年が経過、その間に米国では新型の機械に代替わりしてしまい、旧機種の治験データを活かすことができなくなってしまった。かなり不幸な事情であったと言える。

・Q. 指定医療機関でのトレーニング（症例見学など）があるが、医療機関の資格は？ -- A. 40 症例以上実施しており、有償で見学者を受け入れられる体制があることが必要。このプログラムは、メーカーは関わっていない部分である。

・Q. このトレーニングが必要であるという根拠はどこにあるか？何をクリアすれば良いのか？それについて、PMDA との間で何かあったか？ -- A. このトレーニングコース設計の過程については本社でないとわからない。PMDA・厚労省ともトレーニングに関しての議論は無く、学会の承認を得ることが求められた。トレーニングのプロトコールは直輸入である。

・Q. トラブルシューティングのトレーニングは？ -- A. その場で修復できるか、機器使用を中止するかの見極め、およびその対処法がある。緊急退避については、制限時間を設け、その時間内にロボットを退避できるまでチームを訓練する。

・Q. インストラクターの資格は？ -- A. 米国メーカーできちんと定められている。アニマルラボおよびオンサイトトレーニングの 2 種類、いずれも米国本社で 3 ヶ月間の厳しい講習を受けて認定される。医師ではなく、販売企業の社員である。

・Q. インストラクターのトレーニング費用負担は？ -- A. 企業負担である。

・Q. 顧客向けトレーニングの費用負担は？ -- A. 顧客負担である。

2) 第 2 回 WG 議事録確認

前回は録音業者の受注ミスにより、当方で録音したためテープ起こししたものに発言者名が入っていなかった。当方でテープを聴いて入れ直したので、各自の発言内容を確認いただき、修正箇所があればお知らせいただく。

3) 平成 22 年度報告書（案）

ガイドライン案として、昨年度の報告書にあった「ガイドラインの考え方」をそのまま提示したが、これは違う。ガイドラインの必要性（序文）から説き起こし、トレーニングプログラムの項目を挙げた内容に全面的な修正が必要である。

4) 今後の予定

・2011 年 2 月 21 日　16 時～20 時　第 4 回 WG 委員会（東京）

2.5 第 4 回 WG 委員会概要

(1) 開催日・場所 2011 年 2 月 21 日（月）／ オフィス東京

(2) 出席者

・委員：浅野 武夫（オリンパス株式会社）、梶田 泰一（名古屋大学）、高橋 優三（岐阜大学）、黛 成彦（テルモ株式会社）、森川 康英（慶応義塾大学）、劉 学振（三菱プレシジョン株式会社）、若林 俊彦（名古屋大学）

・経済産業省：安達 昌孝（商務情報政策局 医療・福祉機器産業室）、加藤 二子（産業技術環境局 研究開発課）

・事務局：山下 樹里、本間 一弘、山根 隆志、大塚 幸雄（産業技術総合研究所）

(3) 内容

1) 第 3 回 WG (2011.1.21) 議事録確認

前回の WG 委員会の議事録を確認した。

2) 討議

平成 22 年度　トレーニングシステム開発ガイドラインおよび基本操作講習会テキストひな形について、事務局の準備した案に基づいて内容を討議した。

・余分な部分を削除する。

・講習会テキストひな形は、事務局案のフォーマットに従いコメント・解説を入れる。この方が読みやすい。

・ガイドラインの「解説」がガイドライン本文の後半にまとめられているが、読みづらいので、

本文およびテキストひな形のコメント部分に分けて記載する。

3) 今後の予定

・電子メールにて、本年度の報告書とガイドライン・ひな形の内容を修正する。

・本 WG はとりあえず今年度で終了とする。もし希望があれば、他の医療機器（例：カテーテルなど）について基本操作講習会テキストひな形を開発するなど、再度実施する。

・2011. 3. 7（月）：第 10 回次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会（東京・四谷　弘済会館）開催、ガイドライン事業の全 WG の報告がある。参加には事前登録を要する。

3. ガイドラインの検討結果

3.1 新規医療機器承認時におけるトレーニング（研修）義務化の仕組みについて

新規医療機器の製造販売承認（大臣承認）にあたっては、承認審査が終了し、承認条件が満たされることが条件であり、同時に実施基準が制定される。トレーニングを必須条件とする実施基準の代表例として

(1) 「腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準」：平成 18 年 関連 10 学会案 (1)

(2) 「胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準」：平成 19 年 関連 11 学会案 (2)

(3) 「頸動脈ステント留置術実施基準」：平成 19 年 関連 12 学会案 (3)

(4) 「植込型補助人工心臓実施基準」：平成 22 年 関連 6 学会 1 研究会案 (4)

などがある。いずれの実施基準も同様な項目を掲げており、トレーニングに関しては

- 「研修プログラム」の実施　および
- 実施施設および実施医の認定

を設定している。この実施基準が、トレーニングを必須条件として扱っている薬事関連書類である。すなわち、実施基準により研修が義務化され、管理される体制になっていると考えられる。

承認審査において、トレーニングに関して具体的に要求される事柄は以下である：

- 参考資料として研修プログラム案（治験に使用したものなど）の提出が求められる
- 承認条件に研修プログラムの受講、および施設・医師の認定ルールが要求される
- 承認までに研修プログラムについて厚労省が指定する学会の承認を得ることが求められる。

しかし、承認審査におけるトレーニングの位置付けは、承認を拒否する理由にはならない、つまり「研修プログラムの設定は審査対象ではない」というものであるのが実情と言える。本開発 WG に対応する審査 WG が存在しないのは、このためである。同様の理由により、審査中にもトレーニングプログラムの内容修正が可能である。

3.2 トレーニングに関する標準（ISO/JIS）

職業上のトレーニング（教育・訓練）について定めた標準には、以下がある。しかし、いずれも、すべての職業について適応できる一般的なプロセスを示したものであって、具体的なトレーニングプログラム内容については記載されていない。

(1) ISO 9000 /JIS Q 9000 シリーズ（品質管理）「人的資源」の項

組織は、その要員に必要な「力量」（competence）が不足している場合に、教育・訓練 (training) などを実施し、その有効性を評価し、要員に自覚させ、記録を維持する必要があると定めている。

*以下は JIS Q 9001:2008 (ISO 9001:2008)[5] より引用

> 6.2.2 力量、教育・訓練及び認識
>
> 組織は、次の事項を実施しなければならない。
>
> a) 製品要求事項への適合に影響がある仕事に従事する要員に必要な力量を明確にする。
>
> b) 該当する場合には（必要な力量が不足している場合には）、その必要な力量に到達することができるように教育・訓練を行うか、又は他の処置をとる。
>
> c) 教育・訓練又は他の処置の有効性を評価する。
>
> d) 組織の要員が、自らの活動のもつ意味及び重要性を認識し、品質目標の達成に向けて自らがどのように貢献できるかを認識することを確実にする。
>
> e) 教育・訓練、技能及び経験について該当する記録を維持する。

(2) ISO 10015 : 2009 （品質管理-トレーニングのガイドライン）[6]

トレーニングプログラム開発・維持に必要なプロセスを述べたもので、Instructional Design [7][8] と同様の内容となっている。

3.3 既存事例について

本年は、承認条件としてトレーニングを義務づけられた既存医療機器 2 件について WG 委員会にて事例紹介を（参考資料を参照）、また別の 1 例についてトレーニングプログラム内容を閲覧させていただいた。これらの事例より明らかとなった事柄を以下に列挙する。

・講習で重点を置くべき項目：従来に無かった新しい部分について、その特質・使用方法を特に重点的に研修するべきである。やはり、従来には無かった部分に使用上の問題点が出やすいためである。
・トレーニングにかかる費用負担は、企業の負担がかなり大きい。
・トレーニングの範囲は、基本操作から実際の現場の導入までをカバーしている。
・講習会の講師を、動物などを用いた基本的な手技講習会まで、製造元にて相当な研修を受けた日本の販売会社の社員が務めている例があった。つまり、手技トレーニングのすべてで医師が講師となるわけではない。

【参考文献】
(1) 日本ステントグラフト実施基準管理委員会：腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準, 2010.03 改定. (URL: http://stentgraft.jp/pro/aaa/ ; Accessed 2011.03.23)
(2) 日本ステントグラフト実施基準管理委員会：胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準, 2010.03 改定. (URL: http://stentgraft.jp/pro/taa/ ; Accessed 2011.03.23)
(3) 関連 12 学会承認 頸動脈ステント留置術実施基準, 2007.08. (URL: http://www.jsnet.umin.jp/sozai/kisoku/CASkijun0708.pdf ; Accessed 2011.03.23)
(4) 補助人工心臓治療関連学会協議会: 植込型補助人工心臓実施基準, 2010.11. (URL: http://www.jacvas.com/standard_i.html ; Accessed 2011.03.23)
(5) JIS Q 9001:2008 品質マネジメントシステム—要求事項 (ISO 9001:2008 Quality management systems -- Requirements)
(6) ISO 10015:2009 Quality management -- Guidelines for training
(7) リー、オーエンズ（清水康敬監訳）: インストラクショナルデザイン入門、東京電機大学出版局、2003.
(8) ガニェ、ウェイジャー、ゴラス、ケラー（鈴木克明・岩崎信監訳）: インストラクショナルデザインの原理、北大路書房、2007.

4. まとめと今後の方針

4.1 平成 22 年度のまとめ

ナビゲーション医療分野におけるトレーニングシステム開発 WG 委員会の審議の結果、今回、医療機器の基本操作に関するトレーニング設計開発ガイドラインを取り纏めた。平成 21 年度に実施した講習会設計のケーススタディを踏まえ、新規医療機器の仮想仕様を具体的に想定し、それに関する基本操作講習会のテキストひな形を作成してガイドラインの一部として付した。

トレーニングプログラムの開発に関しては、そのプロセスは ISO 10015 でガイドラインが示されているものの、具体的な内容は個々のケースにより異なり、その開発コストは中小企業の多い医療機器産業および新規参入を志す企業にとっては負担である。従って、当開発 WG にて具体的な必須項目と講習会テキストのひな形を示すことは、講習会の質の担保による患者安全の向上と、新規医療機器開発促進の両面に資するものと考える。

4.2 今後の方針

次年度以降の検討課題としては、新規医療機器を用いた手技研修に関する第二段階および第三段階のトレーニングの設計指針ガイドラインの策定、研修手段としてのシミュレータの妥当性評価方法やグレード設定方法のあり方と研修への利用方針のガイドライン化、および治験等の審査の条件として利用可能とするための合理的根拠の提示方法などがある。

ナビゲーション医療分野 トレーニングシステム開発ガイドライン 2010（案）

1. 序文

近年、医療機器技術の進歩は速く、しかも一層の低侵襲化が進んでおり、機器を使用するにあたって熟練を要するものが増えている。このため、医療機器を適正に使用し患者の安全を確保する目的で、新規医療機器の審査において、承認条件として所定のトレーニング・講習会を受講した上での使用を求められるケースが出始めている。つまり、既存機器をトレーニングシステムごと輸入する場合を別にして、新規に高度な医療機器を開発する場合は、機器開発と並行してトレーニングシステムも開発する必要がある。しかし、トレーニングに必要な内容、運営方法、コストなど、開発に必要な具体的な情報は明らかであるとは言えない。医療機器の開発を阻害する要因のひとつが「(何を）どこまでやれば良いのかわからない」ことである[(1)]と言われるが、この「トレーニングプログラム開発」もまさにその中に含まれている。

実際には、トレーニングシステムの開発・運営コストは決して小さくない。同種の機器の既存のトレーニングシステムを参考にできれば開発コストを圧縮できるが、同業他社がコストをかけて開発したものを安価に提供してくれることは期待できず、また従来に無い新しい機器であれば新規に開発するしかない。しかし、医療機器トレーニングシステムそのものの設計開発に関する標準は存在しない。より一般的な training (教育・訓練)に関するガイドライン ISO 10015:1999 [(2)]は、品質マネジメントシステムに関する ISO 9000 (JIS Q 9000)シリーズおよび ISO 10000 (JIS Q 10000)シリーズのひとつに含まれている。これは、組織で職務上必要となる力量（competence）を維持するためのトレーニングのニーズ分析・設計・実施・効果の評価という一連のプロセスについて述べたものであるが、すべての組織に適応可能な非常に抽象的なものであり、具体的な内容については当然触れられていない。

上述の現状に鑑みて、医療機器分野への新規参入を支援する手段として、トレーニングシステム開発に関するガイドラインの策定が必要であると判断し、ナビゲーション医療分野 トレーニングシステム開発ガイドライン（以下、本ガイドライン）を提案することとした。ただし、すべての機器に共通なものを目指せば、ISO 10015 と同様に抽象的にならざるを得ない。そこで本ガイドラインでは、医療機器開発者にわかりやすく実用的なものとするために、トレーニングシステム開発全体の流れと必要な記載項目に加えて、具体的な医療機器を想定した機器の基本操作トレーニング講習会テキストのひな形を提供する。本来、このひな形は、対象とする医療機器の種類ごとに、また受講対象者の職種と技能レベル別に、用意することが望ましいものである。本ガイドラインでは、平成 23 年度の開発委員会

で検討した１例（脳神経外科手術支援ロボットに関する医師向けの基本操作講習会）を採り上げた。

承認条件として適切なトレーニングの受講が要求される医療機器の場合、承認審査では参考資料としてトレーニングプログラム案の提出と学会による承認が求められるが、トレーニングプログラムそのものは法律的には審査対象ではない。従って、本ガイドラインは、薬事法上の承認基準のように、本ガイドラインに適合することで承認等を約束するものではない。また、設計開発されたトレーニングコースが本ガイドラインに適合することで、即その有効性を保証するものではない。また、本ガイドラインが対象としている「トレーニング」は、教育・工学・医学など多数の領域にまたがった研究途上の分野であり、諸外国にも類似のガイドラインや規定類は見当たらない。

2. 対象範囲

2.1 目的

新規医療機器を適正に使用するためには、取扱説明書や添付文書のような文書を添付するだけでは不十分な場合がある。使用者に、取扱説明書や添付文書に文章で記載されている内容を実際に実施できるようになってもらうこと、そしてその機器を使ってできることとできないことをきちんと理解してもらうために、適切なトレーニングを実施する必要がある。本ガイドラインは、承認条件としてトレーニングの実施が義務づけられる医療機器を想定し、そのトレーニングシステムの開発方針を示すものである。

本ガイドラインでは、医療機器、特に治療機器のトレーニングシステム設計方針、内容、および薬事法承認申請との関連について、具体的に述べる。また、トレーニングの各段階の中で、薬事法承認申請時に機器の開発企業が必ず実施しなければならない機器の基本的な操作に関するトレーニングプログラム（4.3 参照）については、必要となる内容の項目を列挙するだけでなく、具体的な医療機器を想定して作成した講習会テキストのひな形を付録として添付することで、新規医療機器開発の効率化と安全性の向上に資することを期待する。

2.2 想定する利用者

本ガイドラインが想定する利用者は、新規医療機器の製品化を企画する研究開発者（企業・大学・医療機関・その他の研究機関等において、研究開発に携わる者）、その販売を企画する者、それを利用する医療従事者、大学や医療機関において臨床研究・治験を企画する者、および臨床研究・治験実施にあたり審査を行う倫理審査委員会関係者である。

2.3 本ガイドラインの適用が想定される医療機器

主に、先端医療機器で、安全に使用するための操作方法の習得に時間と実地研修を要し、機器の承認条件として所定のトレーニングの受講が求められるもの。

2.4　本ガイドラインの適用される段階

製品開発から市販後までの各段階で、本ガイドラインを用いることができる。

3. 定義

・トレーニングプログラムの設計プロセス関連の用語については、ISO 10015:1999 [(2)] および Instructional Design [(3)(4)]の用語に準じる。
・医療機器に関するリスクマネジメント関連の用語については、JIS T 14971:2003 [(5)] (ISO 14971:2000)に準じる。

3.1 トレーニング、トレーニングシステム、トレーニングプログラム、トレーニングコース

・トレーニング：個人・組織が、職務で要求される事項を確実に実施できる能力を身につけるための教育・訓練。「研修」と同義。広い概念であり、一般には、トレーニングシステム、プログラム、コースなどを指して使われることがある。
・トレーニングシステム：トレーニングを実施するための環境（実施主体、受講者、ハードウェア、マネジメント）、およびトレーニングの内容の総称。本ガイドラインでは、トレーニング、またはシステムと略すことがある。
・トレーニングプログラム：ある要求事項について必要な内容を教授するための一連のトレーニング。狭義にはその内容を指す。カリキュラム、シラバスとも言う。本ガイドラインでは、プログラムと略すことがある。
・トレーニングコース：トレーニングプログラムを実践する一連の講習会。本ガイドラインでは、コースと略すことがある。

3.2 課程修了コース

講習会を履修したことをもって修了とするコース。技能レベルなどの認定テストは必須ではない。

3.3 資格認定コース

指導者がチェックリストなど何らかの評価指標により達成度認定テストを実施し、受講者に資格を授与するコース。

3.4 インストラクター、ファシリテーター

トレーニングプログラムにおいて、受講者を指導する方法は二つのタイプに分けることができる。インストラクターは講師であり、講義・解説により受講者を指導する。ファシリテーターは、受講者の傍らに居て受講者を指導する。具体的な指導法として、研修中の事実の確認・批評を含まない分析・受講者への問いかけ・討論を通じて、受講者の良い振舞を強化しつつ、受講者の気づきと振り返りを促し間違いに気づかせる。

3.5　OSCE

Objective Structured Clinical Examination の略。客観的臨床能力試験。
診察・検査などの技能や態度など、ペーパーテストでは評価できない臨床能力を客観的に評価する実技試験である。1975 年に英国で R. Harden らによって開発され[6]、欧州・北米から世界的に用いられるようになった。技能とその評価基準を詳細にリスト化し、客観的な評価を実現する。OSCE の具体的な構成要件と開発・運営方法については、北米での実施例が Association for Surgical Education より[7]、また日本では「臨床実習開始前の教養試験」OSCE の内容が社団法人　医療系大学間共用試験実施評価機構より公開されている[8]。

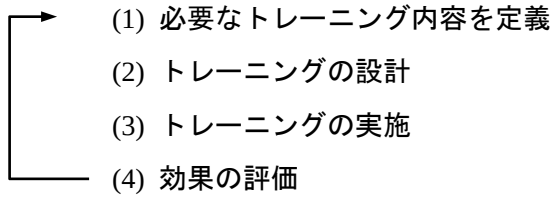
4. トレーニングシステム開発の骨子

トレーニングの目的は、使用者に、取扱説明書や添付文書に文章で記載されている内容を実際に実施できるようになってもらうこと、そしてその機器を使ってできることとできないことをきちんと理解してもらうことである。

なお、手術への製造販売業者の立会いは法的に制限されているため[9]、機器は医療従事者のみで操作できるように設計されていなければならず、また実際に医療従事者のみで操作できるようトレーニングする必要がある。例えば、新規に納入した医療機器を適正使用するための立会いは、1 手技／1 診療科につき 4 回まで（かつ 4 ヶ月以内）が限度であり、実施状況を「立会い実施確認書」に記録する必要がある[10]。

4.1 トレーニング開発プロセスの基本サイクル

ISO 10015:1999 [(2)]に示されるように、トレーニングの開発は以下の 4 ステップを 1 サイクルとするプロセスとして考える。



この 4 ステップのサイクルは、良く知られているマネジメントの PDCA サイクル (Plan 計画 → Do 実行 → Check 評価 → Action 改善)、あるいはインストラクショナルデザインのプロセス ADDIE（ Analyze 分析 → Design 設計 → Development 開発 → Implement 実装・実施 → Evaluate 評価）[(3)(4)]に相当する。本ガイドラインをまとめるにあたり、実際に新規開発中の医療機器について ADDIE サイクルを実践して講習会を設計・実施した経緯を報告しているので、参考にされたい[(11)]。

・従来機器には無かった新しい点について、特に重点を置くことが必要である。
・上記のプロセスは、一度実施して終わるものではなく、何回も繰り返して開発を進め、完成度を上げて行く。機器の市販後も、定期的に改訂する必要がある。
・トレーニング開発プロセスにおいては、その機器を使用した経験の無い受講者を対象として、講習会テキストやプログラムの問題点を明確にすることが大切である。

4.2 受講者の種類

トレーニングを受ける受講者として、下記が想定される。

(1) 機器のユーザ
・医療従事者： 医師、看護師、臨床工学技士（ME）
・在宅機器の場合： 患者本人、患者の家族、介護者
・上記のメンバーから構成されるチーム
(2) トレーニングのインストラクター、ファシリテーター
・医療従事者、製造販売業者

4.3 医療従事者に対する医療機器トレーニングの段階と範囲

一般に、医療従事者の機器使用におけるトレーニングの過程は、以下の 3 段階に分類できる。これらの各段階・受講者の種類・能力レベルごとに、トレーニングのプログラムを

開発する必要がある。以降、本ガイドラインでは、機器の製造販売業者が実施主体となる第一段階の基本操作トレーニングプログラムについて、設計方針と講習会テキストのひな形を示す。

・第一段階： 基本操作トレーニング

機器の安全な使用方法を習得する段階。インストラクターが指導する基本操作講習会を、機器の製造・販売者が実施主体となって実施する。コースタイプは課程終了型で、認定テストは必須ではない。

・第二段階： 手技トレーニング

機器を使いこなし、手技タスク／手技操作を習得する段階。ドライラボ（人工物やバーチャルリアリティによるシミュレータ）またはウェットラボ（動物・献体）を使用して、インストラクターによる指導を受ける。実施主体は医療従事者、学会、機器の製造販売者。技術認定など、達成度認証による資格認定のコースであることが多い。

・第三段階： 臨床トレーニング

臨床現場、すなわち患者治療場面での研修（見学を含む）である。新規医療機器導入時だけでなく、さらなるスキルアップの段階を含む。実施主体は医療従事者あるいは医療機関で、資格を有する医療従事者がインストラクターあるいはファシリテーターとして、医療現場で機器を使用した指導を行う。機器導入後の医療機関では、有資格者および有資格者から指導を受け経験を積んだ熟練者が同僚を指導する形となる。

4.4 医療機器開発過程との関係

新規医療機器の開発過程と、第一段階の基本操作トレーニングプログラム開発プロセスとの関係を、図 1 に示す。なお、第二段階以降の手技トレーニングおよび臨床トレーニングに関しては、本ガイドラインの検討範囲外であるため図 1 には記載していないが、承認条件のトレーニング内容に含まれることがある[12-15]。

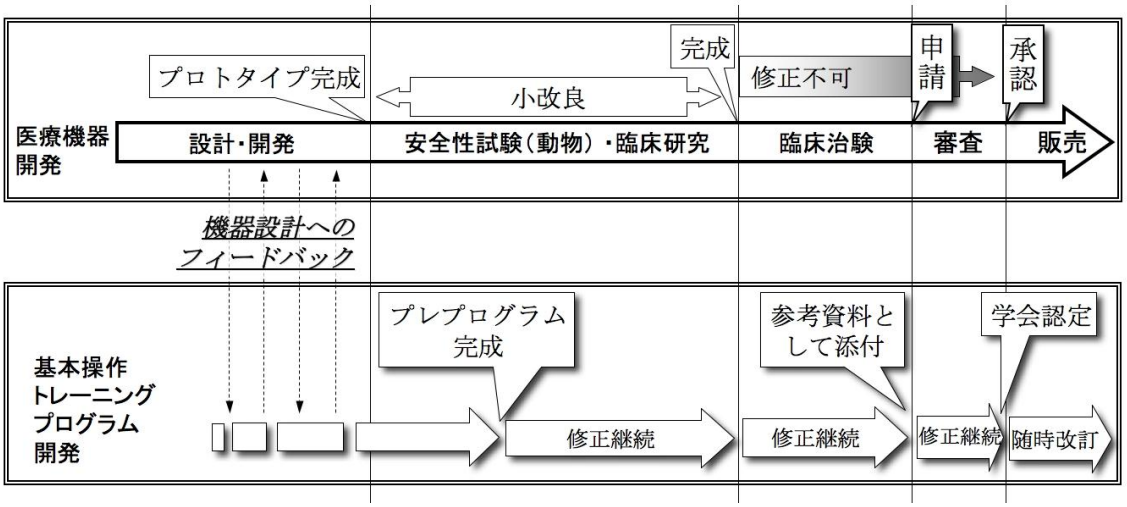


図 1. 機器開発と基本操作トレーニングプログラム開発の進行

基本操作トレーニングプログラムの開発過程は、下記の経過を辿る。

・医療機器の設計段階から、トレーニング内容を意識して機器の開発を進める。特に新規参入企業の場合は、医療現場特有の概念を工学側担当者に十分理解してもらえるよう、また工学側の専門用語を医療従事者に誤解無く伝わるよう言い換えるなど、用語の統一も含めて意思疎通を十分に図る[16]。また、ユニバーサルデザイン（付録-31）について配慮することは、トレーニングテキストを作りやすくする。

・安全性試験・臨床研究の初期段階までに、一通り完成したトレーニングプログラム（プレプログラム）を作成する。すなわち、トレーニングの開発サイクルを複数回、実施する。

・臨床研究から臨床治験において、機器の小改良とトレーニング内容とを相互にフィードバックさせて完成度を高める。臨床治験前にトレーニングプログラムが出来上がっていれば、臨床治験に参加する医師のスキルレベルを揃えることが容易になる。

・機器審査時には、審査機関の求めに応じてトレーニングシステム案を参考資料として提出する。

・厚生労働省の承認までに、厚労省より依頼された学会からトレーニングプログラムの認定（オーソライズ）を受ける。

・市販後は、機器のバージョンアップに合わせ、トレーニングプログラムも随時改訂する。

5. トレーニングプログラムの開発ガイドライン

5.1 開発するトレーニングプログラムの種類

３つのトレーニング段階、受講者の種類、および能力レベルのそれぞれについて、トレーニングプログラムが必要である。

5.2 実施基準

実施基準として、以下を定める。機器の特性により、当てはまらない項目や、下記以外の項目が必要となることがある。具体例として、脳神経外科手術支援ロボット（仮想仕様）の講習会テキストひな形（付録）を参照されたい。

(1) 実施施設基準 ： その医療機器（開発中の新規医療機器）を使用する医療施設が備えるべき基準
   ① 設備機器 ： 手術室等に備えられているべき装置類などを指定する
   ② 人員 ： 緊急時にも対応可能な人員が配置できることが必要である
   ③ 手術実績 ： その医療機器を使用する予定の手術および関連する手術の最低の年間施行例数を定める
   ④ 医師の協力 ： 緊急時に、他科を含め必要な医師の協力が迅速に得られることを要する
(2) 実施医基準 ： 機器を使用する医師が備えるべき条件
   ① 学会資格 ： 学会の定める認定医、専門医資格を指定できる
   ② 基礎経験 ： 指定する種類の手術の経験症例数の下限を指定、助手・術者の別を明記する
   ③ 研修義務 ： その機器を使用するための所定のトレーニングプログラム（すなわち、本ガイドラインに従って作成するトレーニングプログラム）を受講していること
   ④ 使用経験 ： その機器を使って手術を実施した最低症例数、本ガイドラインでの第三段階トレーニングに相当する
(3) 指導医基準 ： 手技トレーニング（第二段階）・臨床トレーニング（第三段階）で指導者を勤める医師が備えるべき条件
   ① 学会資格 ： 学会の定める専門医、認定医などの資格を指定する
   ② 基礎経験 ： 指定する種類の手術の経験症例数の下限を指定する
   ③ 研修義務 ： その機器を使用するための所定のトレーニングプログラムを指導するための研修（本ガイドラインに従って作成するトレーニングプログラムのひとつ）を受講していること

④ 使用経験 ： その機器を使用した手術の成功症例数の下限を指定する

(4) その他の事項

① 適応判定 ： トレーニング受講後、最初の数例について、その機器を使用する対象となる疾患、患者および機器用具の選択について、指導医から助言を受けるよう指定する

② 改訂時期 ： 市販後の実施基準の見直し年限、市販後調査は 4 年間であるため最長 3 年となる

③ 画像診断方法 ： 特に指定する必要がある場合は、断層画像の解像度や撮影条件を指定する

④ 調査体制 ： 市販後調査、あるいは追跡調査を実施する場合に、協力できる体制であることが必要である

⑤ 発足時の特例 ： トレーニングプログラムが学会の承認を得た発足当初は、認定コースを受けた指導者が存在しないため、最初の指導者の備えるべき資質を別途定めることがある

5.3 実施医向けの基本操作（第一段階）トレーニングプログラム開発指針

実施医向けの基本操作トレーニングプログラムには、以下の項目が含まれる必要がある。機器の特性により、当てはまらない項目や、下記以外の項目が必要となることがある。なお具体例として、脳神経外科手術支援ロボット（仮想仕様）の実施医向け基本操作講習会テキストひな形（付録）を参照されたい。

[第一部：基礎知識] 座学・オンライン学習により、ハンズオン実習の前に学習する。医療機器およびその適正使用について、知識を習得する。

(1) 製品の概要 ： 承認条件を含む

(2) 実施基準 ： 5.2 参照

(3) 研修プログラムの全体構成の概要

(4) 適応、禁忌

(5) 機器の構造、各部名称、特徴

(6) 機器の使用方法 ： 手術を含む一連の流れ（付録 図 IV-1）に沿って、手順をひととおり具体的に示す。取扱説明書へのリンクを載せ、索引としての機能を持たせる。

A. 機器の準備

B. 搬入

C. 始業点検

イ. 電源投入前の始業点検　：　外観目視検査、滅菌状態、可動部分の緩み　等

ロ. 電源投入後の始業点検　：　動作、精度、漏電　等

D. 起動方法

E. ドレーピング方法

F. 設置方法

G. 基本的な機器操作　：　位置決め、各構成要素の操作・交換方法、退避方法、使用中の点検など、機器により必要な項目

H. 停止方法

I. 撤去

J. 終業点検

K. 消毒、保管、管理

L. 機器使用上のリスクと対処方法　：　取扱説明書の内容から、患者に対して重篤な影響のあるものを抜粋し、使用者から見た現象をもとに下記の要因について記述、また取扱説明書への参照リンクを記載

イ. 記載する項目：　ユーザから見た現象、患者への有害事象、対処法、予防法、管理上の注意点

ロ. リスク原因の分類：　操作に起因するリスク、機器に起因するリスク

ハ. リスクの種類：　機械的リスク、電磁気的リスク、化学的リスク、熱的リスク

ニ. 機器の不具合の内訳：　機械的な故障、電気的な故障、ソフトウェアの不具合

[第二部：実技実習]　第一部で得た基礎知識を、実際のもの・動作・操作と結びつけ、実施できるようにする。

(7) ハンズオントレーニング　：　実習の順序は、第一部の説明順序と同一である必要は無い。付録では、核心部分から実習を始めるステップアップ式のカリキュラムを呈示している。

(8) 確認テスト　：　付録に OSCE の例を示す。第一部と第二部を別の日に／別の場所で講習する場合（第一部がオンライン自習である場合など）、第一部の後に基礎知識に関するテストを設ける。

[第三部：実施後]

(9) アンケート　：　トレーニングプログラムの改善に利用するだけでなく、内容の冗長化を防止する意味でも実施する

5.4 本ガイドラインに含まれない範囲

5.3 に示した以外のユーザおよび段階におけるトレーニングプログラム開発指針は、講習会テキストひな形も含め、未検討事項である。

【参考文献】

(1) 内閣官房医療イノベーション推進室: 第 1 回医療イノベーション会議(2010.11.30) 資料 6 (http://www.kantei.go.jp/jp/singi/iryou/dai1/siryou6.pdf ; Accessed 2011.02.15)

(2) ISO 10015:1999 Quality management - Guidelines for training

(3) リー、オーエンズ（清水康敬監訳）: インストラクショナルデザイン入門、東京電機大学出版局、2003.

(4) ガニェ、ウェイジャー、ゴラス、ケラー（鈴木克明・岩崎信監訳）: インストラクショナルデザインの原理、北大路書房、2007.

(5) JIS T 14971:2003 医療機器 — リスクマネジメントの医療機器への適用

(6) Harden RM, Stevenson M, Downie WW and Wilson GM : Assessment of clinical competence using objective structured examination. British Medical Journal, 1975:1 447-451, 1975. (URL:http://www.bmj.com/highwire/filestream/221285/field_highwire_article_pdf/0.pdf ; Accessed 2011.11.30)

(7) The Committee on Testing and Evaluation, Association for Surgical Education:The Objective Structured Clinical Examination (2nd ed.). Association for Surgical Education, 2001.

(8) 社団法人 医療系大学間共用試験実施評価機構 (URL: http://www.cato.umin.jp/ ; Accessed 2011.11.30)

(9) 医療機器業公正取引協議会 : 医療機器業公正競争規約集、医療機器業公正取引協議会、2009. (http://www.jftc-mdi.jp/img/iryou_pdf/kiyaku_200906.pdf) (Accessed 2011.02.20)

(10) 医療機器業公正取引協議会： 医療機関等における医療機器立会いに関する基準 立会い実施確認書 厚生労働省からの通知、医療機器業公正取引協議会、2009. (URL: http://www.jftc-mdi.jp/img/iryou_pdf/tatiai_kourousyou.pdf ; Accessed 2011.11.30)

(11) 平成 21 年度戦略的技術開発委託費 医療機器開発ガイドライン策定事業（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業） 医療機器評価指標ガイドライン ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）開発 WG 報告書, 2010.

(http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2009/techrep_trainingsystem_fy2009.pdf ; Accessed 2011.02.20)

(12) 日本ステントグラフト実施基準管理委員会: 腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準, 2010.03 改定. (URL: http://stentgraft.jp/pro/aaa/ ; Accessed 2011.03.23)

(13) 日本ステントグラフト実施基準管理委員会: 胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準, 2010.03 改定. (URL: http://stentgraft.jp/pro/taa/ ; Accessed 2011.03.23)

(14) 関連 12 学会承認　頸動脈ステント留置術実施基準, 2007.08. (URL: http://www.jsnet.umin.jp/sozai/kisoku/CASkijun0708.pdf ; Accessed 2011.03.23)

(15) 補助人工心臓治療関連学会協議会:　植込型補助人工心臓実施基準, 2010.11. (URL: http://www.jacvas.com/standard_i.html ; Accessed 2011.03.23)

(16) 国立国語研究所「病院の言葉」委員会: 病院の言葉を分かりやすく －工夫の提案－、勁草書房、2009.（ http://www.kokken.go.jp/byoin/ ） (Accessed 2011.02.20)

【 付録 】

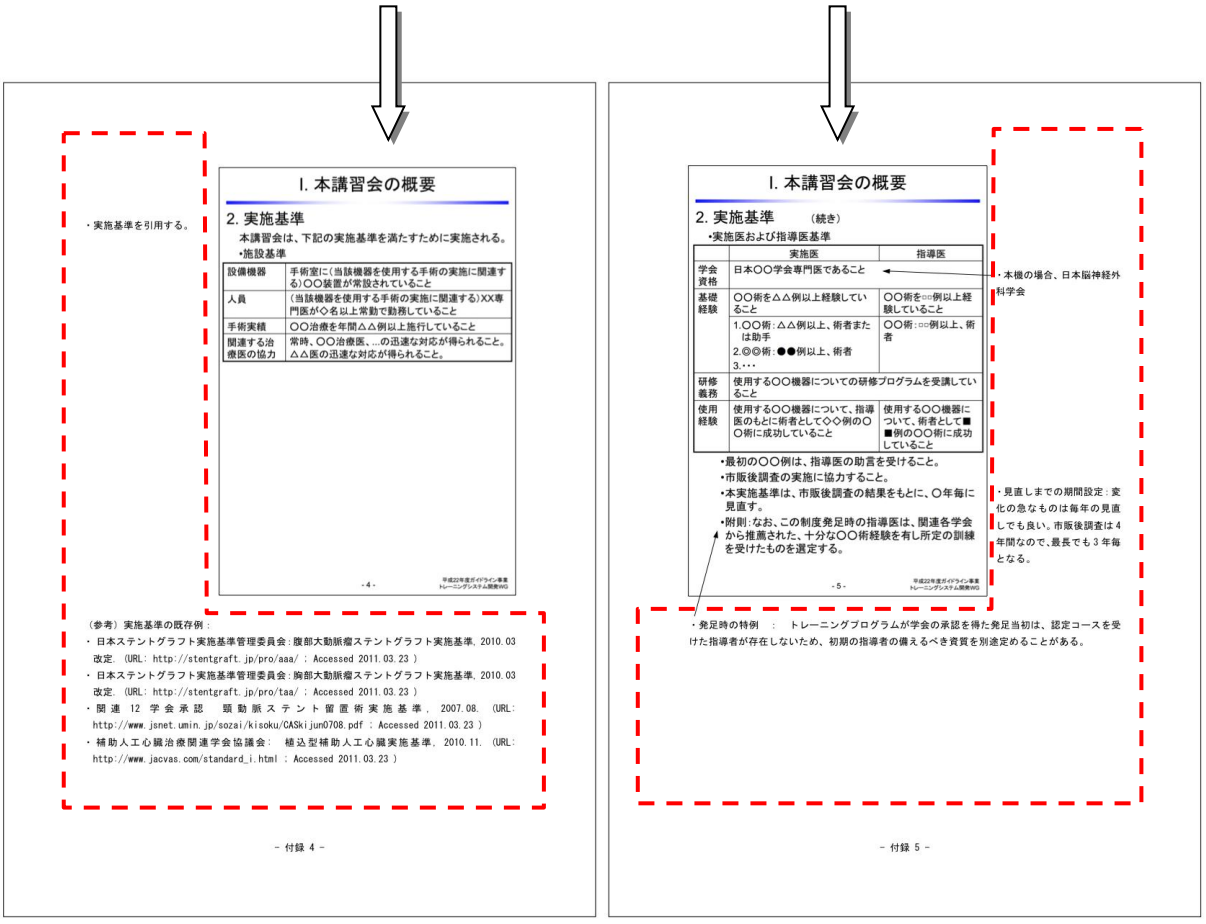
脳神経外科手術支援ロボットを題材とした、実施医向け基本操作講習会テキストのひな形を示す。実際のテキスト開発プロセスで参考書として利用できるよう、サンプルの講習会テキスト本文に注釈を付す形式を採用した。

＊凡例

・見開きにした際に、偶数ページが左側、奇数ページが右側に来るようレイアウトされている。（下図）

・見開き中央上部に、講習会テキストサンプルの各ページのイメージが配置されている。（白抜き矢印で示した、実線で囲まれている領域）

・テキストサンプルのイメージを取り巻く余白（鎖線で囲まれた L 字型の部分）に、テキストのその箇所に関する注釈（要点・注意点・用語説明・背景の解説・参考資料へのリンクなど）が記載されている。



脳神経外科手術支援ロボット「SAMPLE1（製品名）」基本操作講習会（実施医向け）テキスト（ひな形）

平成22年度戦略的技術開発委託費
医療機器評価指標ガイドライン策定事業

ナビゲーション医療分野・
トレーニングシステム開発
ワーキンググループ

2011年3月

・本文書は、新規医療機器に関するトレーニングプログラムのうち、基本操作に関わる医師を対象とした講習会のテキストのひな形である。具体的なひな形とするために、仮の仕様を想定した医療機器（脳神経外科手術支援ロボット）の講習会用テキストの形をとっている。

・トレーニングプログラムは、トレーニングの段階・受講者の職種（医師、看護師、ME、在宅機器の場合はユーザである患者およびその家族）・能力レベルごとに開発する必要がある。
本ひな形は、執刀する医師向けのものである。

＊ひな形としての使い方
- 基本操作講習会のカリキュラムとして、一般的に必要な構成を示してある。
- 仮の仕様を想定している手術支援ロボットに関する記述は、個々の機器に関する内容に適宜置き換える。
- 学会などで定めるべき具体的な数字等は空欄で示してある。各機器に応じて、適宜定めて使用する。

・トレーニングシステム開発ガイドライン 5.3 の必要項目を網羅した内容になっている。

・項目の順番は、説明しやすいように一部変更してある。

目次

I. 本講習会の概要
1. 「SAMPLE1（製品名）」について
2. 実施基準
3. 研修プログラムの全体構成
II. 適応、禁忌
III. 機器の名称、構成、特徴
IV. 機器の使用方法
1. 機器の準備、搬入、始業点検1
2. 起動、始業点検2
3. ドレーピング、設置・位置決め
4. 基本的な操作
① 術具ユニットの挿入
② 視野の移動
③ 処置具の操作
④ 術具ユニットの抜去
⑤ 処置具の交換
⑥ 動作部の退避
5. 停止、撤去、終業点検
6. 消毒、保管、管理
7. 機器使用上のリスクと対処方法
V. ハンズオントレーニング
VI. 確認テスト
VII. アンケート

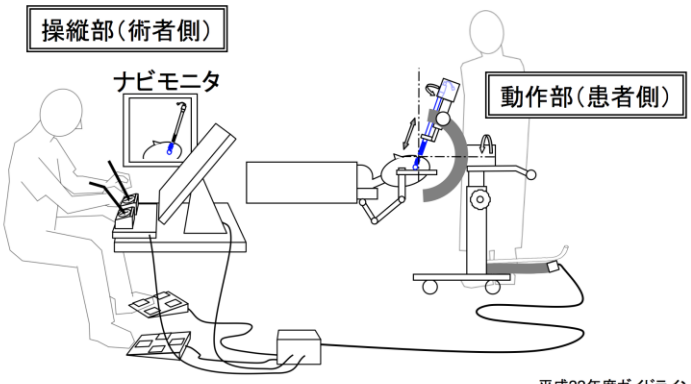
平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

I. 本講習会の概要

1. 「SAMPLE1（製品名）」について

- 本機は、グリオーマ摘出手術の精度（摘出率と生存率、機能温存）向上を目的に開発されました。
- 神経膠腫（グリオーマ）とは、脳に発生する悪性腫瘍で、原発性脳腫瘍の約30%を占めます。一般に、この腫瘍は周囲の脳にしみ込むように拡がっていき（浸潤：しんじゅん）、正常脳との境界が不鮮明で、顕微鏡手術で全部摘出することは困難です。しかし、摘出率を100%に近づけるほど生存率も劇的に向上することがわかってきました。

  （国立がんセンター「がん情報サービス」より改変）
- 詳しくは「II.適応」参照
- 機器を安全に使用するため、医療機器の承認条件として、機器使用者は本講習会の受講が必須であること

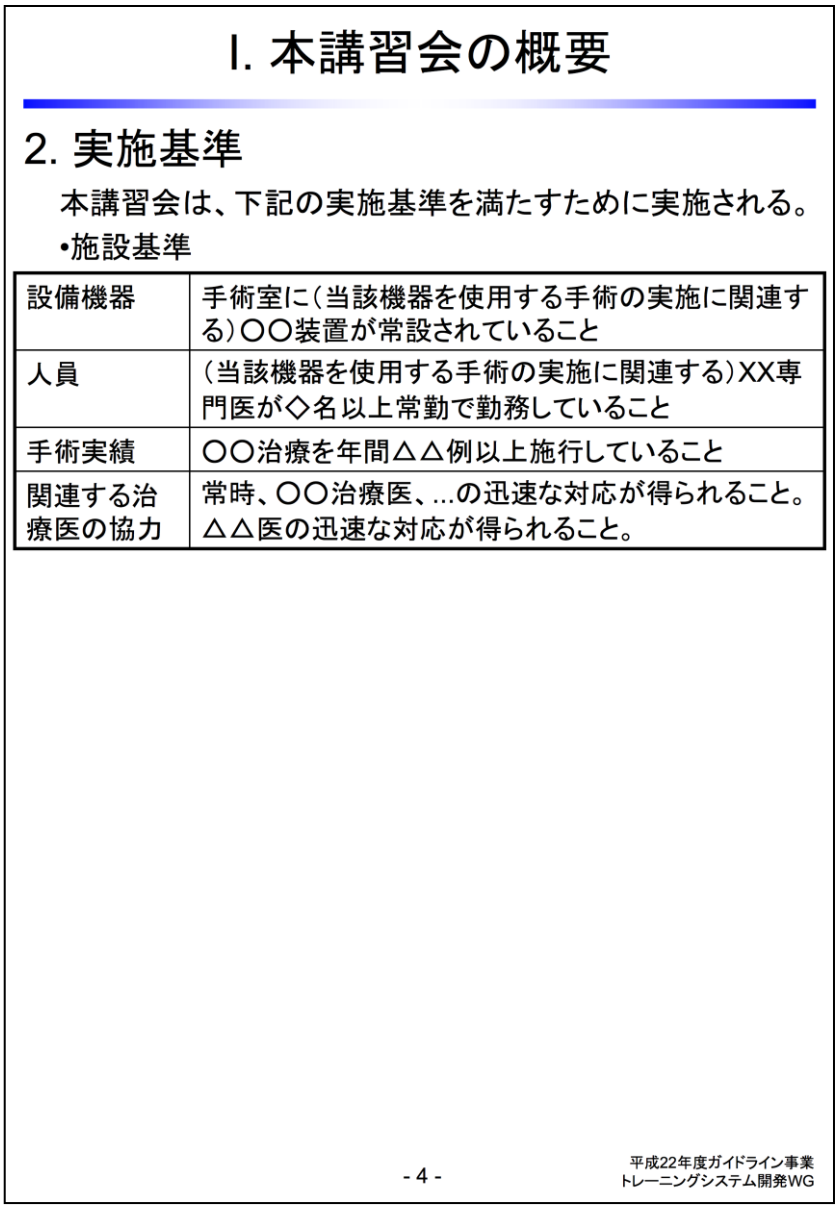


平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・医療機器の概説

・承認条件を記載する。

・実施基準を引用する。



I. 本講習会の概要

2. 実施基準

本講習会は、下記の実施基準を満たすために実施される。

•施設基準

設備機器	手術室に（当該機器を使用する手術の実施に関連する）〇〇装置が常設されていること
人員	（当該機器を使用する手術の実施に関連する）XX専門医が◇名以上常勤で勤務していること
手術実績	〇〇治療を年間△△例以上施行していること
関連する治療医の協力	常時、〇〇治療医、…の迅速な対応が得られること。△△医の迅速な対応が得られること。

- 4 -

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

（参考）実施基準の既存例：

・ 日本ステントグラフト実施基準管理委員会：腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準, 2010.03改定. (URL: http://stentgraft.jp/pro/aaa/ ; Accessed 2011.03.23)

・ 日本ステントグラフト実施基準管理委員会：胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準, 2010.03改定. (URL: http://stentgraft.jp/pro/taa/ ; Accessed 2011.03.23)

・ 関連12学会承認 頸動脈ステント留置術実施基準, 2007.08. (URL: http://www.jsnet.umin.jp/sozai/kisoku/CASkijun0708.pdf ; Accessed 2011.03.23)

・ 補助人工心臓治療関連学会協議会: 植込型補助人工心臓実施基準, 2010.11. (URL: http://www.jacvas.com/standard_i.html ; Accessed 2011.03.23)

I. 本講習会の概要

2. 実施基準　（続き）

•実施医および指導医基準

	実施医	指導医
学会資格	日本〇〇学会専門医であること	
基礎経験	〇〇術を△△例以上経験していること	〇〇術を□□例以上経験していること
	1.〇〇術：△△例以上、術者または助手 2.◎◎術：●●例以上、術者 3.・・・	〇〇術：□□例以上、術者
研修義務	使用する〇〇機器についての研修プログラムを受講していること	
使用経験	使用する〇〇機器について、指導医のもとに術者として◇◇例の〇〇術に成功していること	使用する〇〇機器について、術者として■■例の〇〇術に成功していること

•最初の〇〇例は、指導医の助言を受けること。

•市販後調査の実施に協力すること。

•本実施基準は、市販後調査の結果をもとに、〇年毎に見直す。

•附則：なお、この制度発足時の指導医は、関連各学会から推薦された、十分な〇〇術経験を有し所定の訓練を受けたものを選定する。

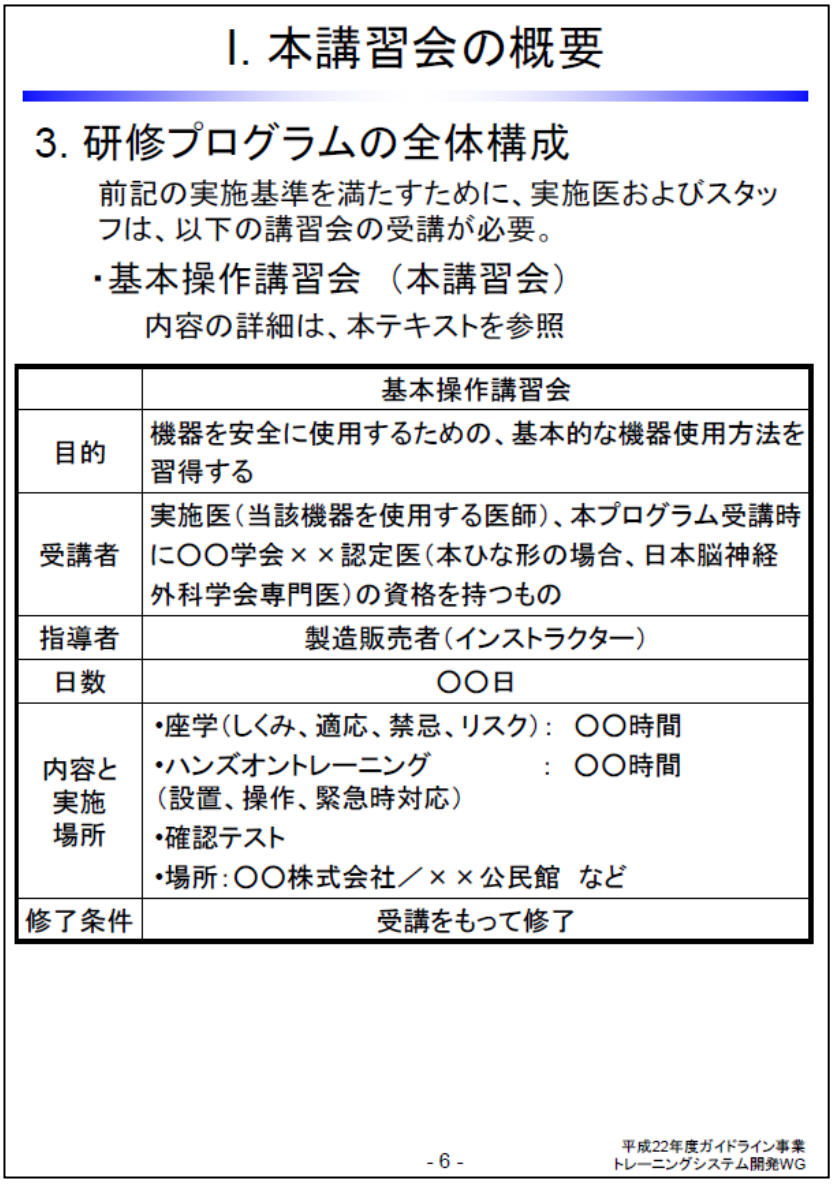
平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・本機の場合、日本脳神経外科学会

・見直しまでの期間設定：変化の急なものは毎年の見直しでも良い。市販後調査は4年間なので、最長でも3年毎となる。

・発足時の特例　：　トレーニングプログラムが学会の承認を得た発足当初は、認定コースを受けた指導者が存在しないため、初期の指導者の備えるべき資質を別途定めることがある。

・一般的には、各受講者の能力レベルの差も考慮して別プログラムを用意すべきである。しかし、高度な医療機器の場合、実施医の基礎的な資格要件を学会資格などの認定制度・経験症例数で指定することで、ある一定以上の能力を備えていると仮定できる受講者の集団を構成できれば、トレーニングプログラムは一種類で良い。



I. 本講習会の概要

3. 研修プログラムの全体構成

前記の実施基準を満たすために、実施医およびスタッフは、以下の講習会の受講が必要。

・基本操作講習会 （本講習会）

内容の詳細は、本テキストを参照

	基本操作講習会
目的	機器を安全に使用するための、基本的な機器使用方法を習得する
受講者	実施医（当該機器を使用する医師）、本プログラム受講時に○○学会××認定医（本ひな形の場合、日本脳神経外科学会専門医）の資格を持つもの
指導者	製造販売者（インストラクター）
日数	○○日
内容と実施場所	•座学（しくみ、適応、禁忌、リスク）： ○○時間 •ハンズオントレーニング （設置、操作、緊急時対応） ： ○○時間 •確認テスト •場所：○○株式会社／××公民館 など
修了条件	受講をもって修了

- 6 -

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・実施基準を実現するために必要な、他の講習会についても同様に記載する。（本 WG では未検討事項であるため、省略している）:

- 手技トレーニング講習会
- 臨床トレーニング講習会

（参考）既存機器のトレーニングプログラムの構成

- da Vinci サージカルシステム: http://www.intuitivesurgical.com/training/
- J-CASES (Japan Carotid Artery Stent Education System) 関連学会が定める、頸動脈ステント留置術を行うためのデバイス（アンジオガード及び頸動脈用プリサイス）の実施基準内の研修プログラム: http://www.cordisendovascular.jp/education/

（参考）医師の手技トレーニングに関する文献

- 研究代表者 近藤 哲：外科系医療技術修練の在り方に関する研究、厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 地域医療基盤開発推進研究事業 平成 20 年度報告書、2009. (厚生労働科学研究成果データベース 文献番号 200835058A； http://mhlw-grants.niph.go.jp/ より検索可能) (Accessed: 2011.02.20)
- 吉田和彦、臼井信夫：外科系医師に対する credentialing/privileging (信任／資格付与)制度の導入、日本腹部救急医学会雑誌、Vol. 26, No. 6, pp. 747-752, 2006.

II. 適応、禁忌

本機の適応・禁忌

本機は、通常の脳神経外科手術用顕微鏡操作による腫瘍摘出術中に、境界不明瞭にて摘出困難となった腫瘍の残存部分を、高精度下に摘出可能とする為に開発された機器である。

本機の適応は、以下の適応規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。なお、病理組織学的診断はWHO分類に従う。

1. 適応基準

(1) 手術摘出標本または生検の組織標本にて、組織学的にグリオーマ(glioma:神経膠腫)が証明されている。

(2) 術前14日以内の造影MRIにて、T1強調画像の造影部分(これを腫瘍本体とする)の直径が30mm程度と判断される。

(3) 術前14日以内のMRIにて多発病変、髄腔内播種所見のいずれも認めない。

(4) 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。

(5) PS(ECOG)が0、1、2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれかである。

(6) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線治療、いずれの既往もない。

(7) 手術直前7日以内下記のすべての条件を満たす。

①	好中球数	≧1,500/mm3
②	ヘモグロビン	≧8.0 g/dL
③	血小板数	≧100,000/mm3
④	AST(GOT)	≦100 IU/L
⑤	ALT(GPT)	≦100 IU/L
⑥	総ビリルビン	≦1.5 mg/dL
⑦	血清Cr	≦1.5 mg/dL

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・申請書より引用、機器に応じて記載する。

・申請書より引用、機器に応じて記載する。

II. 適応、禁忌

1. 適応基準（つづき）

(9) 脳神経外科手術用顕微鏡下から本機に切り替えた際の手術侵入孔は、直径10mm以上、脳表面からの深度は100mm程度までとし、原則1カ所とする。

(10) 標的となる残存腫瘍は、

① 顕微鏡操作下では死角に入ってしまう部分（通常厚さ3-6mm程度）、

② 腫瘍と正常組織の境界面が、顕微鏡最大倍率を使用しても不明瞭な部分、

③ 5ALA、echo-guide、術中MRI/CTなどを用いても明確な同定が出来ない極薄部分（通常厚さ1mm程度）、

④ 重要な血管或は神経に隣接し、通常の顕微鏡操作ではこれらを損傷する危険が高い部分、

等である。

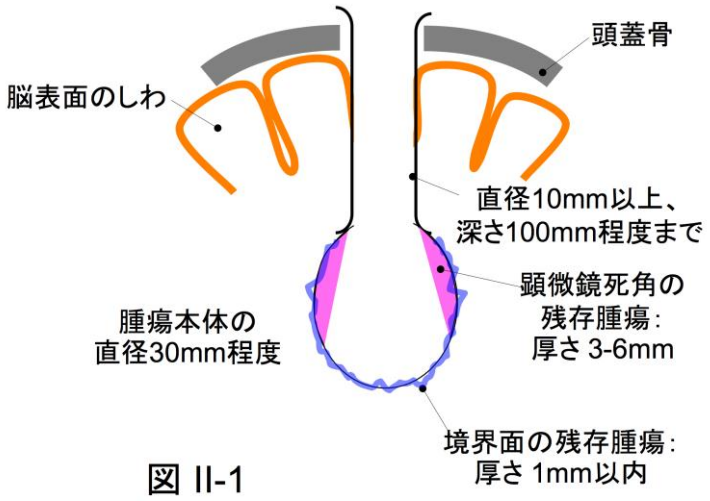


図 II-1

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

II. 適応、禁忌

2. 禁忌、適応除外基準

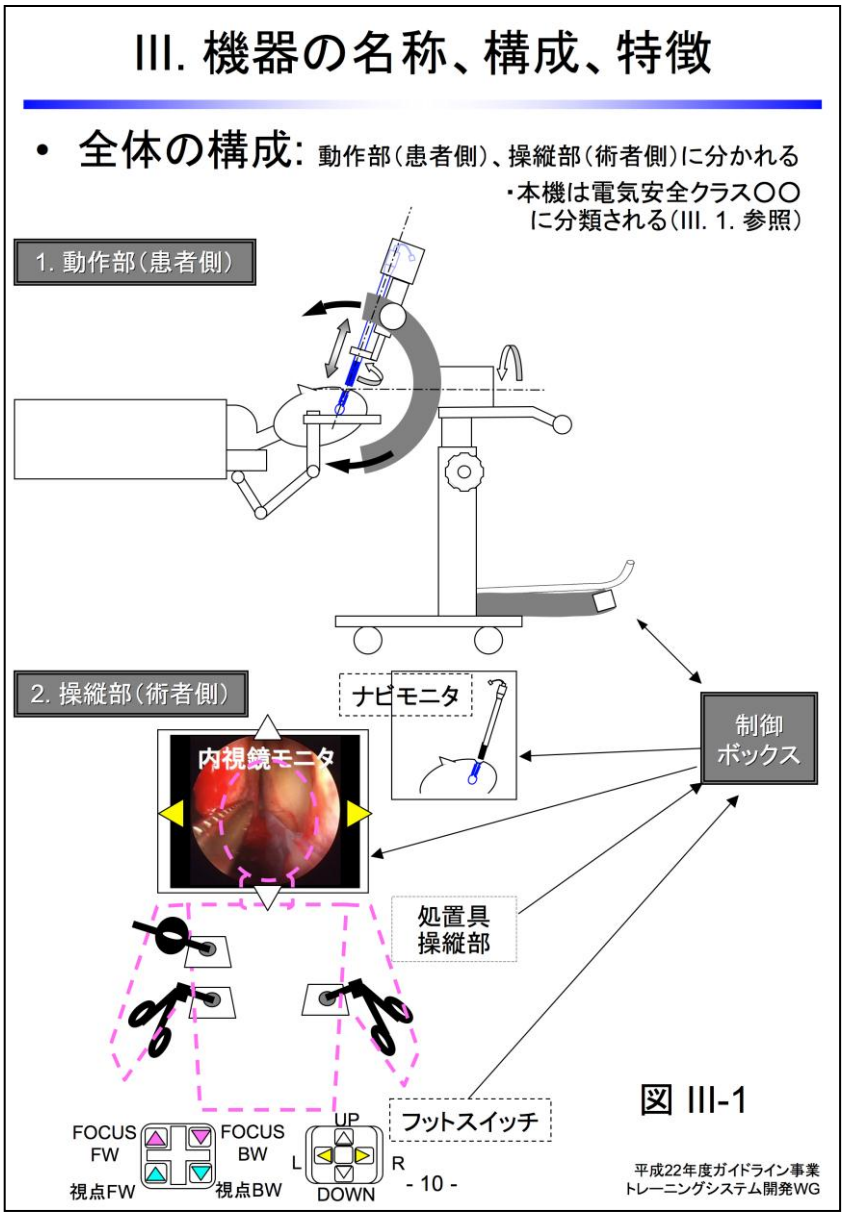
(1) 活動性の重複がんがある（同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がんの場合。ただし局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含めない）。
(2) 全身的治療を要する感染症を有する場合。
(3) 手術当日に38℃以上の発熱を有する場合。
(4) 治療が必要な感染性髄膜炎を合併している場合。
(5) 妊娠中または妊娠の可能性がある女性の場合。
(6) 精神病または精神症状を合併しており本機使用手術への参加の了解が困難と判断される場合。
(7) 最近3ヶ月以内に脳卒中を合併し、薬物等を使用により治療中の場合。
(8) 不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する場合。
(9) 薬物治療難治性の重篤な疾患を合併している場合。
(10) 重篤な中枢神経系奇形を合併している場合。
(11) 薬物アレルギーにより、MRI用の造影剤が使用できない場合。
(12) 直前の顕微鏡下手術で、重篤な有害事象、合併症あるいは原発病巣の予想以上の浸潤、播種を認めた場合。
(13) その他、術者が適応にならないと判断した場合。

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・申請書より引用し、機器に応じて記載する。

・お断り：

例として呈示している手術支援ロボットの仕様は、本講習会テキストひな形のための具体例として仮に定めたものである。従って、実装可能性は考慮されていない点があることをご了承下さい。テキストの説明の細かさや、テキストの構成を示すための例として利用しているだけです。



III. 機器の名称、構成、特徴

1. 動作部（患者側）

- 小型C-アームタイプのベースユニットに、術具ユニットを装着
  - ベースユニットは安定しており、30°傾けても倒れません
  - 回転面・回転軸がレーザポインタで示されるため、位置合わせが容易
  - 昇降・回転などの動作は手動でも可能となっており、停電など緊急時にも安全に退避させることが可能

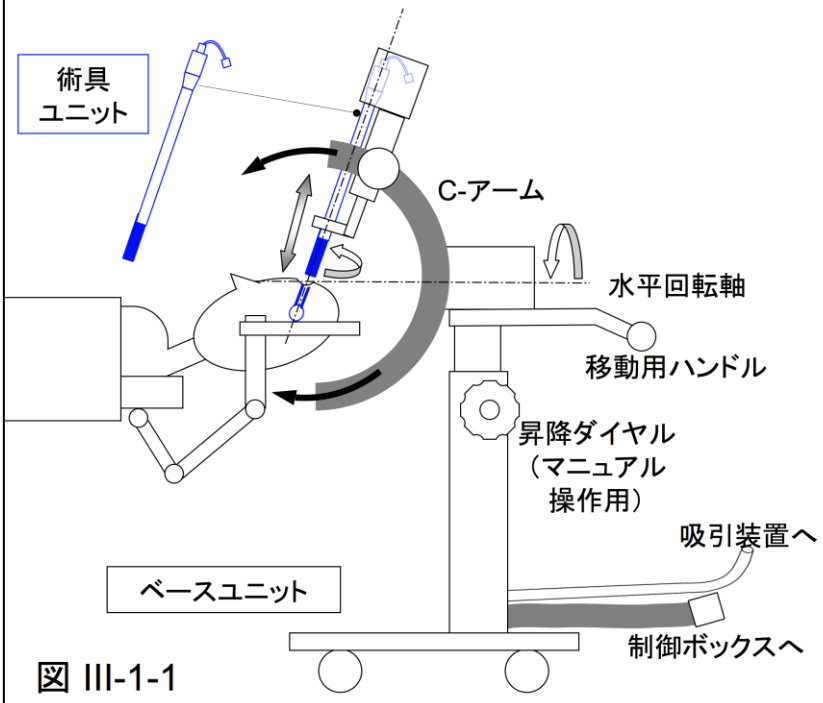


図 III-1-1

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

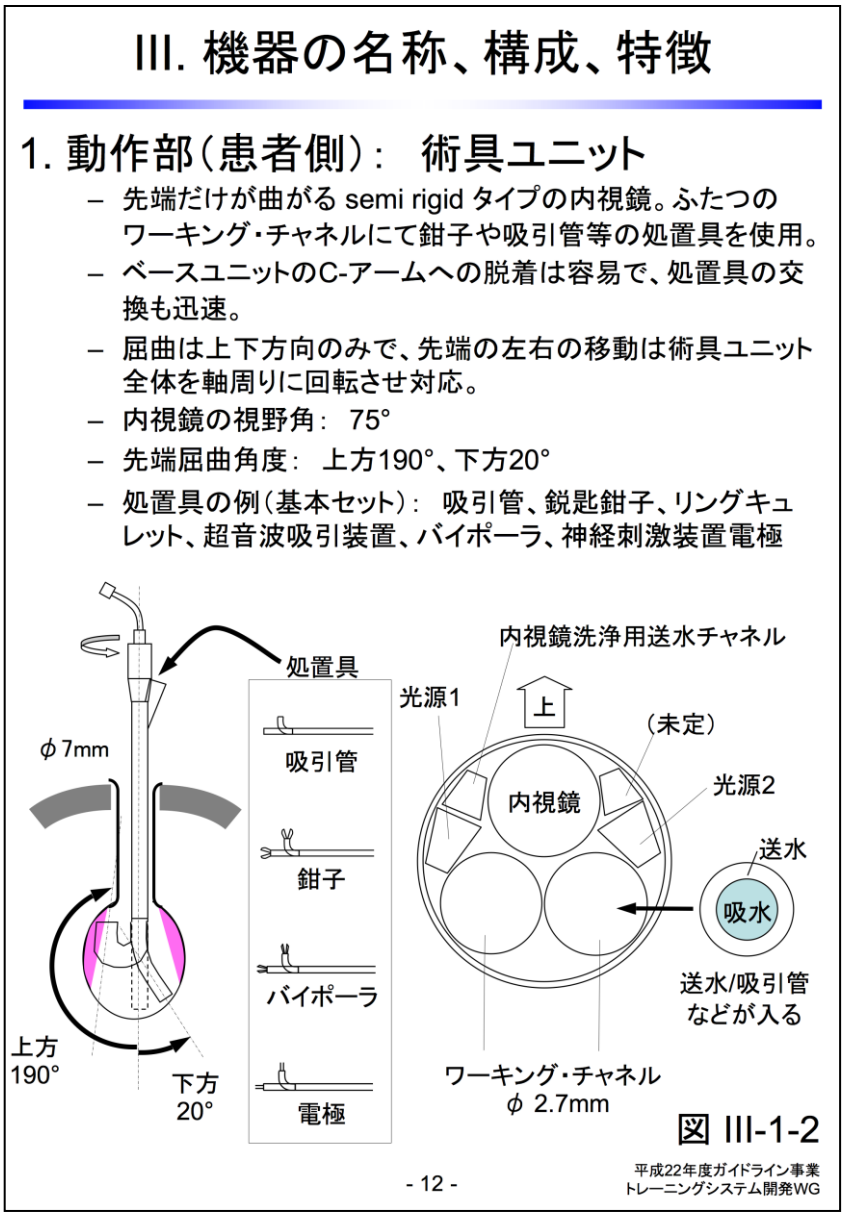
・機器の構造・動作原理を知ることは、取り扱い説明書に記載の無い異常時にも対処できる「深い理解」につながるので、重要である。

・言葉の問題：

医療現場特有の概念を工学側担当者に十分理解してもらえるよう、また工学側の専門用語を医療従事者に誤解無く伝わるよう言い換えるなど、設計開発の段階より、用語の統一も含めて意思疎通を十分に図る。

例えば、本テキストでは、工学側の用語である「マスター・スレーブ」という専門用語はあえて使用していない。

（参考）　国立国語研究所「病院の言葉」委員会: 病院の言葉を分かりやすく －工夫の提案－、勁草書房、2009.(http://www.kokken.go.jp/byoin/)



III. 機器の名称、構成、特徴

＜解説＞

・本機は、電気安全クラス〇に該当

・ 安全性確保のため、医師らも医療機器における電気的絶縁の基礎を学んでおくべきであるので、下記の用語について簡単に解説する。

- フローティング方式、B形、BF形、F形、単一故障状態、交流規制値、直流規制値、基礎絶縁、追加保護手段、クラスⅠ機器、クラスⅡ機器、
- 内部電源機器、保護接地、医用接地極付2極プラグ／医用3Pプラグ、医用接地、等電位接地、非常電源/一般/特別/瞬時特別
- マクロショック、マクロショックで生じる生体の反応（心室細動100mA、離脱限界電流10mA、最小感知電流1mA）、マクロショックが発生する電気的回路（外装漏れ電流、患者漏れ電流Ⅰ、患者漏れ電流Ⅱ、患者漏れ電流Ⅲ、患者測定電流、設置漏れ電流）
- ミクロショック、ミクロショックで生じる生体の反応（心室細動0.1mA）、ミクロショックが発生する電気的回路

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・医師は、電気安全に関する基礎的な知識を学ぶ機会が無いことが少なくない。機器の電気安全クラスに応じて、講習することが望ましい。

・（参考）日本手術医学会　手術医療の実践ガイドライン第 8 章より引用
(http://jaom.umin.ne.jp/new1001017.html) :
「臨床工学技士法が施行され各病院に臨床工学技士が配置され始めたことで ME 機器自体の保守管理は徐々に進んできているが、反面、分業化が進んだ事により他の手術スタッフの知識、特に電気設備に対しての知識が欠落し始めているのが現状である。」

III. 機器の名称、構成、特徴

2. 操縦部（術者側）

- 術者は楽に座った姿勢で、動作部を遠隔操縦。
- 内視鏡の視野内がワーキングスペースで、常に正面を向いて処置具を操作できるため、内視鏡手術で内視鏡の視野方向が術者と対向した時の操作のしにくさを回避できる。
- 内視鏡視野を移動（上下左右、接近／後退）するには、顕微鏡に準じたフットペダル類を使用し、操作しやすい。
- 処置具の操縦（突出距離・開閉・軸周り回転など）は、実際の術具の手元部分を再現したインタフェースで、例えば吸引量も通常の吸引管に準じて手元でコントロールできる。使用する処置具を交換した場合は、同時に操縦部のインタフェースも交換する。
- ナビモニタに、現在の術具ユニットの姿勢・位置・屈曲状態が患部の最新の術中MRI画像とともに鳥瞰図表示され、オリエンテーションを保つことができる。

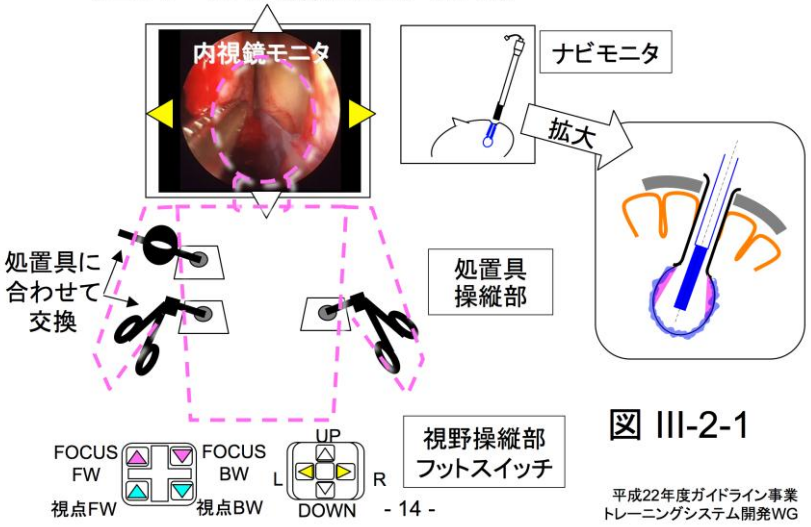
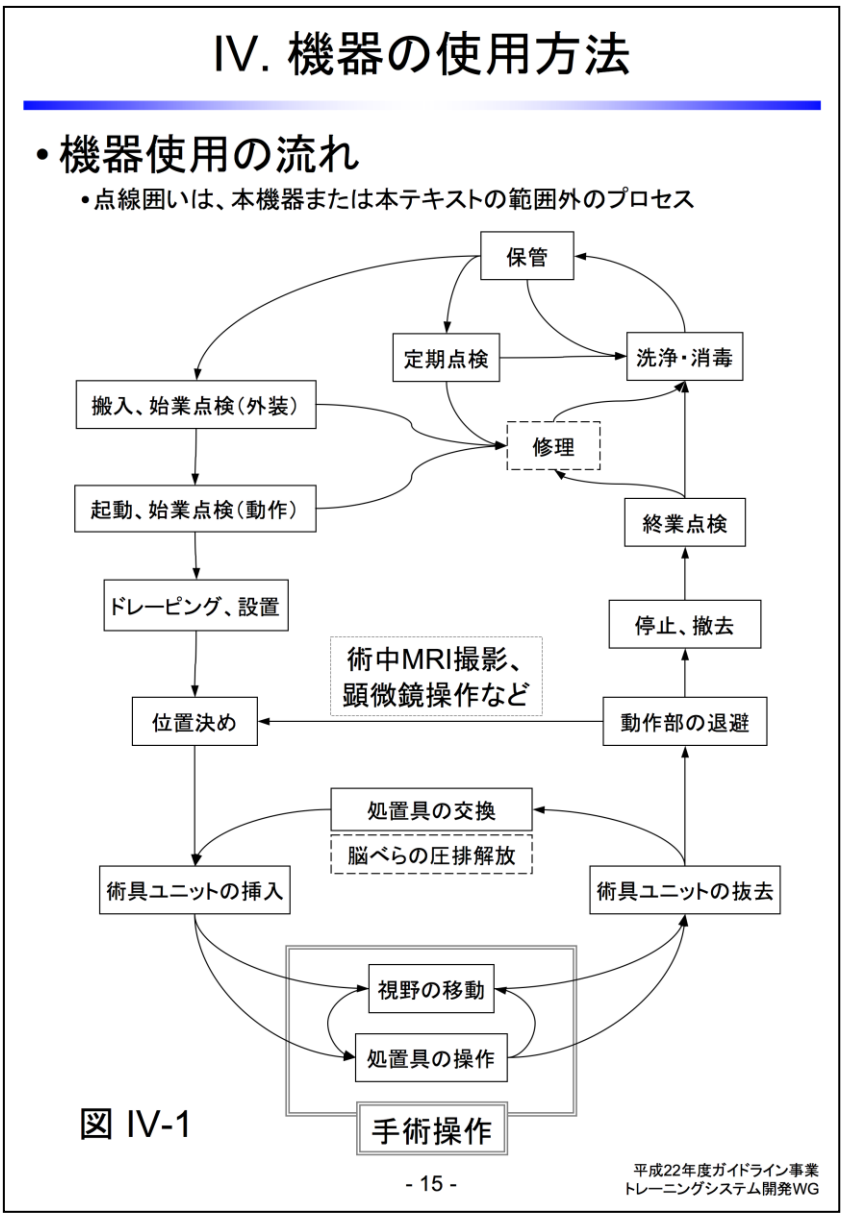


図 III-2-1

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG



・施設によっては、スタッフが担当するため医師が関与することはほとんど無いプロセスがあるかもしれないが、医師は機器使用における全プロセスを理解し、異常を察知、判断、適切に対処できる必要があるので、講習会では流れを一通り実習する。

・取扱説明書より簡潔に引用する。講習会テキストが取扱説明書のコピーにならないように注意する。

・取扱説明書の該当する箇所を引用し、いざという時に取扱説明書を参照できるようにしておく。もちろん、読んでわかる取扱説明書を作成することが大前提である。

・表 IV-1,IV -2 は、下記文献を参考に作成した:
社団法人日本臨床工学技士会:臨床工学技士のための人工呼吸器ハンドブック (2008.07)
(http://www.jacet.or.jp/cms/03publish05.html)

IV. 機器の使用方法

1. 機器の準備、搬入、始業点検1

① 準備・搬入時の注意

・衝撃等を与えない

…

② 始業点検1(起動前のチェック)

・前回使用時の終業点検実施記録を確認する

・始業点検チェックリスト(表IV-1)に基づいてチェックする、異常があったら使用しない、予備の部品と交換する
(参照:取扱説明書第〇〇章)

表IV-1:「Sample1」の始業時点検表1(外観・作動点検)

機種名:_____ 管理番号:_____ 実施者:_____ 点検日:〇年〇月〇日

点検箇所	点検事項	評価
外装(傷・割れ・変形)	術具ユニット、処置具、ベースユニット、操縦部の外観に、機能に影響する傷・割れ・変形が無いこと	合・否
外装(ケーブル類の破損)	電源コードと信号ケーブル、端子類に傷、腐食が無いこと	合・否
ベースユニット(動作)	可動部・接続部にゆるみ・がたつきが無く、スムーズに動く	合・否
滅菌状態	術具ユニット、処置具の滅菌状態が保たれている(滅菌パックに穴、亀裂等が無い)	合・否
供給電源の警報の確認	電源プラグが差し込まれていない状態で電源をONにした際、電源異常の警告が正常に動作する	合・否

- 16 -

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

IV. 機器の使用方法

2. 起動、始業点検2

① 起動の手順

(1)動作部(患者側)・操縦部組み立て

- 処置具を術具ユニットに装填、術具ユニットをベースに装着
- 処置具に合わせ処置具操縦部を選択

(2)ケーブル類接続

- 動作部、操縦部と制御部の接続
- 処置具と処置具本体との接続
- 動作部、操縦部、処置具の電源ケーブルの接続

(3)電源を投入

- 電源投入順序は〇〇を参照して確認

② 始業点検2(電源投入後、使用直前のチェック)

表IV-2:「Sample1」の始業時点検表2(電源投入後動作点検)

機種名:_____ 管理番号:_____ 実施者:_____ 点検日:〇年〇月〇日

点検箇所	点検事項	評価
ベースユニット(C-アーム)	可動部がスムーズに動く、各種表示が正常に点灯する	合・否
内視鏡操縦部-術具ユニット・処置具	スムーズに遠隔操縦できる	合・否
ナビゲーション部	キャリブレーション後、表示の位置精度の確認(誤差が〇〇mm以下)、...	合・否
術具ユニットと処置具	漏れ電流が無い	合・否
動作部緊急避難用手動動作	緊急避難用の手動操作が可能である(動作部ベースユニット昇降、旋回、術具ユニット屈曲など)	合・否

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・取扱説明書より引用。

・講習会テキストを、取扱説明書を参照するためのインデックスとして使えるようにする。取扱説明書のコピーにはしないこと。

・この例では図が省略されているが、本来は説明図が必要である。

Ⅳ. 機器の使用方法

3. ドレーピング、設置・位置決め

① ドレーピング

無菌操作により、ドレーピングを行なう。
ドレープを施す範囲は以下のとおり。

(1) 処置具を除く術具ユニット本体部。
（Ⅳ.4.①参照）

(2) C-アーム部全体。

(3) ベースユニットのうち、移動用ハンドルを除く昇降ダイヤル部まで。

※以下の点に留意する。

- C-アーム上の術具ユニットの移動を妨げないこと。
- 処置具の操作を妨げないこと。
- C-アームの旋回を妨げないこと。
- 移動用ダイヤルの操作を妨げないこと。

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

Ⅳ. 機器の使用方法

3. ドレーピング、設置・位置決め

② C-アームの設置・位置決め

設置は、一般的なC-アーム撮像装置と同様に行なう。

(1) C-アームを起こし、
術具ユニット取付部を
アーム円弧の外側に上げる。
- 患者にぶつからないように

(2) アームが患部の上に来るように、
ベースユニットの移動用
ハンドルを持ち、本体を移動。
- C-アームの方向は自由、
斜め置きも可能。

(3) レーザポインタを参考に、
C-アームの円弧の中心を、
頭蓋骨バーホールの中心
(ピボット点と呼ぶ)に置く。

(4) C-アームを軸周り・円弧沿いに
回転させ、円弧中心が
ピボット点からずれない
こと、アームが他の機器と
干渉しないことを確認。

(5) 設置終了後は、確実に
キャスターをロックすること。

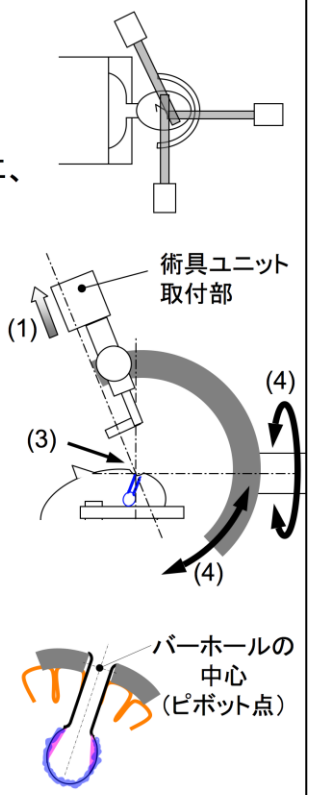


図 Ⅳ-3-2

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

IV. 機器の使用方法

4. 基本的な操作

① 術具ユニットの挿入

(1) 処置具を装着して先端を直線状にした術具ユニットを、カチッと音がするまで取付部に押し込み、取り付ける。
- 取付部は操作しやすい位置に移動。C-アームを横倒しにしても良い。

(2) 術具ユニット本体にドレープをかける。

(3) 術具ユニットの軸を進入孔の軸に重ね、術具ユニット先端を進入孔の直上まで下げる。
- ナビモニタおよび内視鏡画面で確認しつつ、C-アームを回旋・術具ユニット取付部を下げる。

(4) 内視鏡画面の上下方向を操作開始時の方向に合わせ、ナビ画面と正しく連動していることを確認。
- 開始時の内視鏡方向は、あらかじめ患者下方などに決めておく。

(5) 内視鏡画面で確認しながら、術具ユニットを患部に挿入する。

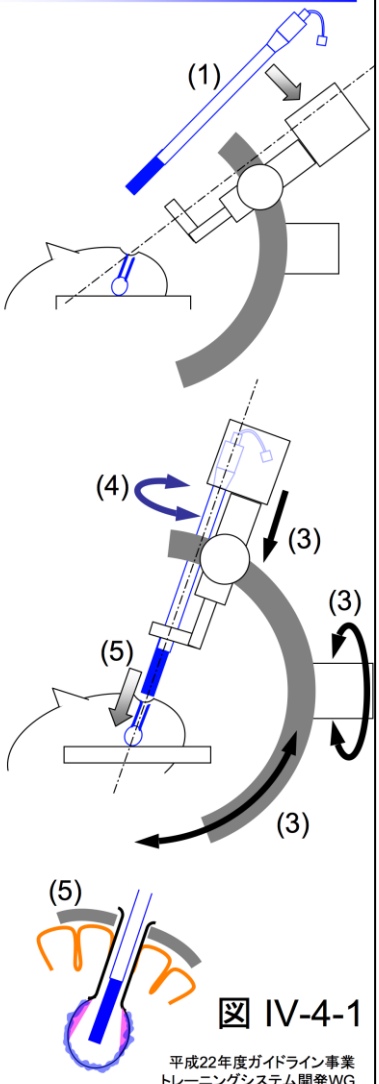


図 IV-4-1

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

IV. 機器の使用方法

4. 基本的な操作

② 視野の移動

・顕微鏡に準じた操作方法となっている。

・術具ユニットと患者の接触圧が設定値を超えるとアラームが鳴るが、過信せずにナビモニタを監視する。

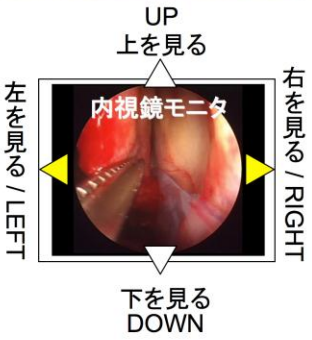
(1) 内視鏡画面およびナビモニタを見ながら、フットスイッチで視野を上下、左右に移動する。

- 上下の視野移動：主に術具ユニット先端の曲げ角度が変わるが、同時に術具ユニットの軸が傾いて患部との距離を保つ。術具ユニットの可動範囲の限界に達するとブザー音（〇〇）が鳴る。
- 左右の視野移動は、術具ユニットの軸周り回転で実現される。

(2) フットスイッチで視野を前後（患部に近づく・離れる）に移動する。

- 顕微鏡の Zoom Up / Zoom Down に相当する。

(3) フットスイッチでフォーカスを前後に調整する。



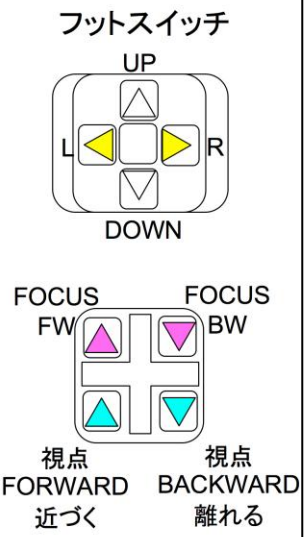


図 IV-4-2

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・その他、処置具に応じて記述する。

Ⅳ. 機器の使用方法

4. 基本的な操作

③ 処置具の操作

顕微鏡・内視鏡手術で使用する処置具に近い操作感にしてある。

(1) 操縦の開始・終了（処置具に共通）

- 術具ユニットに装着されている処置具の操縦ユニットを選ぶ。
- 把持部を持ち、手前に強く一度引くと「カチッ」と音がして操縦状態インジケータが点灯、操作可能となる。もう一度引くと、インジケータが消灯し操作できない状態に戻る。
- 操縦可能状態（インジケータ点灯）の間は、把持部から手を離さないこと。

(2) 突出・回転（共通）

- 把持部の押し込み量が、術具ユニット先端からの突出量に反映される。
- 把持部を軸周りに回転すれば、処置具が回転する。

(3) 開閉（鉗子など）

- 通常の鉗子と同様に、把持部を開閉する。

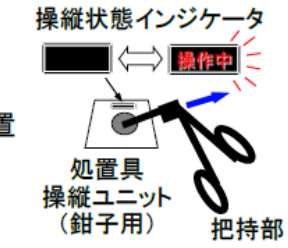
(4) 吸引（吸引管）

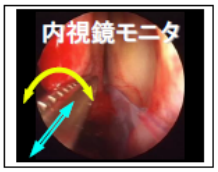
- 把持部のスリットを覆う量に応じて吸引力が変わる。

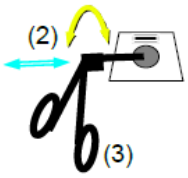
(5) 送水（内視鏡洗浄用、送水吸引管など）

- フットスイッチを押す。

…







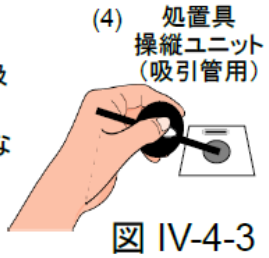


図 Ⅳ-4-3

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

Ⅳ. 機器の使用方法

4. 基本的な操作

④ 術具ユニットの抜去

(1) 処置具を術具ユニット内に収納し、操縦を終了する。（Ⅳ.4.③参照）

(2) 術具ユニット先端を直線状にする。

- 内視鏡の視野を術野の最深部に向ける。
- ナビモニタで術具ユニットの形状を確認する。
- 進入孔から目視で確認する。

(3) 術具ユニットを患部の外に出す。

- 視野操縦にて、できる限り後退する。
- 術具ユニット取付部をC-アームの外側に引き上げる。

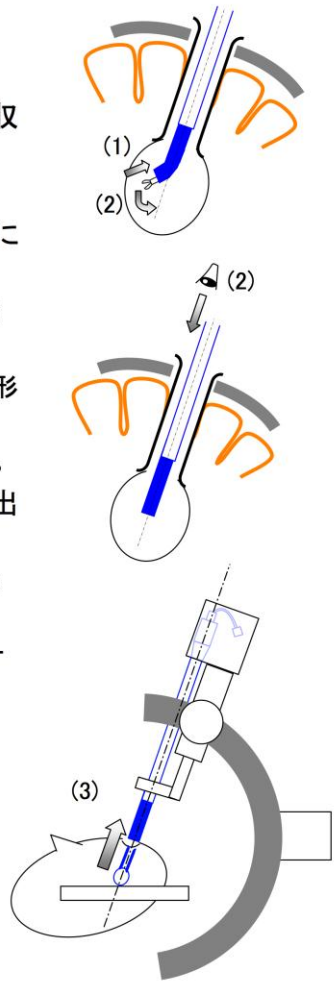


図 Ⅳ-4-4

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・本機の場合、軟性内視鏡に準じる。

IV. 機器の使用方法

4. 基本的な操作

⑤ 処置具の交換

(1) 術具ユニットを抜去して（IV.4.④参照）、C-アームと術具ユニット取付部を操作しやすい位置に移動。

(2) 術具ユニットを取付部からはずす。
- 取外し用レバーを引く

(3) 術具ユニットから処置具をはずす。
- ・・・

(4) 術具ユニットのワーキングチャネルに処置具を挿入し、処置具本体にケーブルを接続。
- ・・・

(5) 術具ユニットを取付部に装着。
- カチッと音がするまで押し込む

(6) 操作部を対応するインタフェースに交換し、体外で処置具の動作を確認。

(7) 術具ユニットを術野に挿入する（IV.4.① 参照）。
- ベースユニットを移動した場合は、再度の位置決め（IV.3.②参照）を要する。

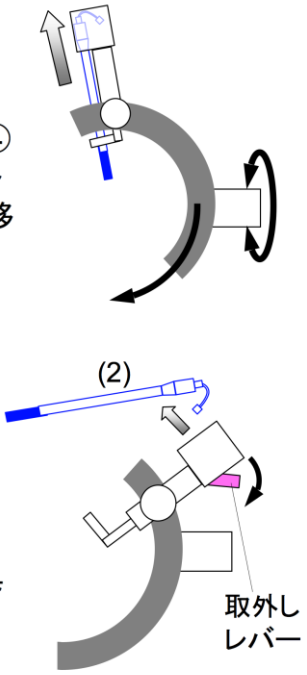


図 IV-4-5

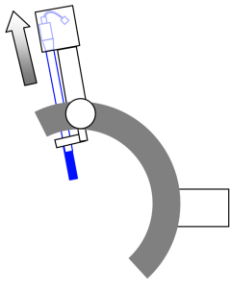
平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

Ⅳ. 機器の使用方法

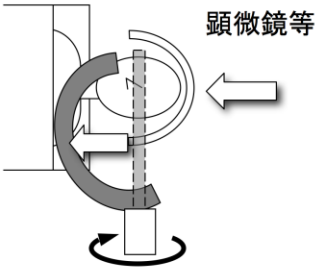
4. 基本的な操作

⑥ 動作部の退避

(1) 術具ユニットを患部より抜去して(Ⅳ.4.④参照)、術具ユニット取付部と共に、C-アームの外側に引き上げる。



(2) C-アームの退避
軸周りに回転してアームを倒す。これだけでも、操作のための空間が確保できるので、処置具交換はこの状態で十分可能である。特に横から入れている場合は、頭頂側がほぼ完全に空けられる。



(3) ベースユニットの退避
動作部全体を移動して患者から離す。

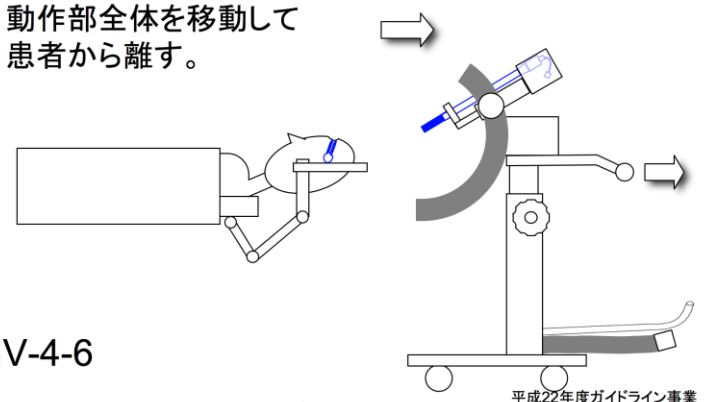


図 Ⅳ-4-6

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・取扱説明書より、簡潔に引用する。

・表 IV-5 は、下記資料を参考に作成した:
輸液ポンプ・人工呼吸器の日常点検･定期点検実施マニュアル (2008/08) (医療安全全国共同行動 / 社団法人日本臨床工学技士会)
（ http://kyodokodo.jp/index_b.html より、無料登録後にダウンロード可能）

IV. 機器の使用方法

5. 停止、撤去、終業点検

① 停止（電源オフ）の手順 （参照：取扱説明書××章）

- 術具ユニットを患部より抜去し（IV.4.④参照）、動作部を退避する（IV.4.⑥参照）。
- 下記の順序に従い、電源をオフにする。
  - …

② 撤去の手順

- 術具ユニットをベースから取り外す。
- 術具ユニットより処置具を取り出す。
- 動作部と操作部を撤去する。

③ 終業点検 （参照：取扱説明書××章）

- 使用後に、終業点検チェックリスト（表IV-5）にてチェックする。

表IV−5:「Sample1」の終業時点検表（外観・作動点検）

機種名：_____ 管理番号：_____ 実施者：_____ 点検日：〇年〇月〇日

点検箇所	点検事項	評価
機器外装	術具ユニット、処置具、ベースユニット、操縦部の外観に、機能に影響する傷・割れ・変形が無いこと	合・否
ケーブル類外装	電源コードと信号ケーブルに傷、腐食が無いこと	合・否
ベースユニット（動作）	手動操作用ノブがすべてスムーズに動く	合・否
表示・警告音	電源をONにした際、表示装置および警告音発生装置がすべて正常に動作する	合・否
術具ユニット、処置具、ほか電気系統	漏電が無いこと	合・否
圧センサ機能	術具ユニット先端に力がかかった際に警告音が鳴る	合・否

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

Ⅳ. 機器の使用方法

6. 消毒、保管、管理

① 消毒滅菌法　（参照：取扱説明書××章）

- 術具ユニット・処置具
  通常の洗浄・消毒に加えて、プリオン病対策ガイドライン（ http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2008all.pdf ）に従って洗浄・消毒する
- ベースユニット
  適正な薬剤等での清拭 （各部部材による）

② 保管　（参照：取扱説明書××章）

各施設の基準に従い、所定の場所に保管する。

- 術具ユニット・処置具・ドレープ類
  滅菌状態の保持
  期限の厳守
- ベースユニット・操作部
  カバーをかける
  温度・湿度条件の遵守
  …

③ 管理　（参照：取扱説明書××章）

- 日常点検（始業・終業）実施
- 定期点検の実施
  - 劣化消耗部品等を交換

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・取扱説明書より、簡潔に引用する。

・申請書・取扱説明書より、優先度の高い事象（患者への影響が大きいもの、発生頻度の多いもの）を引用する。
・患者への影響が重篤であるものは、発生頻度にかかわらず記載する。
・主にトレーニングにより対処するものを優先する。
・取扱説明書への参照リンクを記載する。

・本ひな形は、少数の事象について、呈示方法を例示してある。他の事象についても、同様に記載する。

Ⅳ. 機器の使用方法

7.機器使用上のリスクと対処方法

①もし、 機器が突然停止した
機器を思った通りに操作できない ときは、

→ 直ちに緊急停止ボタンを押して機器を停止、抜去、退避させる。
原因を特定し、解決に向け対処する。

<原因および対処方法>

(1) 機械的な故障 - はめ合い部分の緩み
対処法： 緩んだ箇所を締め直す
予防方法： 始業点検時、定期点検で発見し対処する
参照： 取扱説明書〇〇章××節

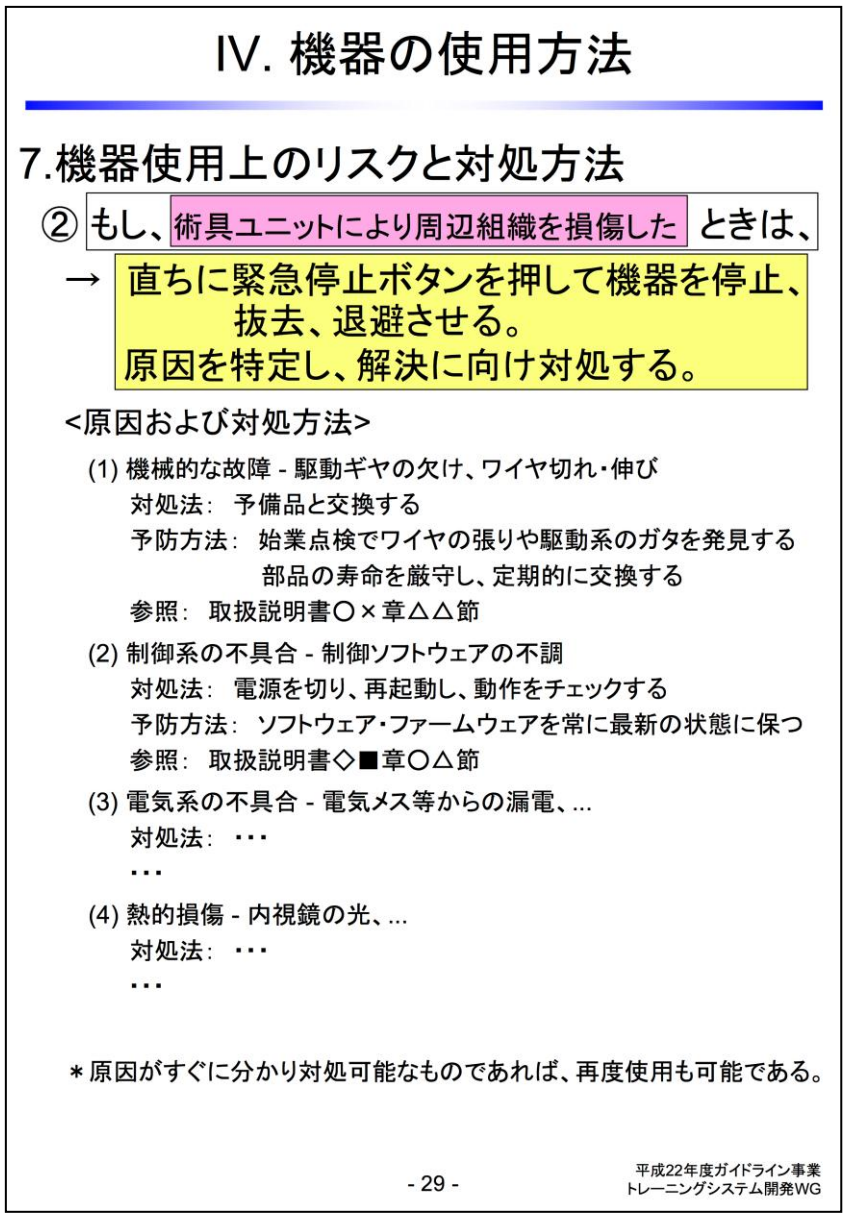
(2) 機械的な故障 - 駆動ギヤの欠け、ワイヤ切れ・伸び
対処法： 部品交換が必要、予備の機器と交換する
予防方法： 始業点検でワイヤの張りや駆動系のガタを発見する
部品の寿命を厳守し、定期的に交換する
参照： 取扱説明書〇×章△△節

(3) 電気信号経路の不具合 - ケーブル・コネクタのゆるみ・はずれ・接触不良・被覆損傷による漏電・周囲のノイズ
対処法： 電源を切り、ケーブルをはめ直して再起動、動作をチェックする
予防方法： 始業点検時に発見し対処しておく
ケーブルを引っ張らない・引っ掛けないよう機器を配置する
参照： 取扱説明書◇◇章■■節

(4) 制御系の不具合 - 制御ソフトウェアの不調
対処法： 電源を切り、再起動し、動作をチェックする
予防方法： ソフトウェア・ファームウェアを常に最新の状態に保つ
参照： 取扱説明書◇■章〇△節

＊原因がすぐに分かり対処可能なものであれば、再度使用も可能である。

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG



・申請書・取扱説明書より引用する。
・患者への影響が重篤であるものは発生頻度にかかわらず記載する。
・主にトレーニングにより対処するものを優先する。
・取扱説明書への参照リンクを記載する。

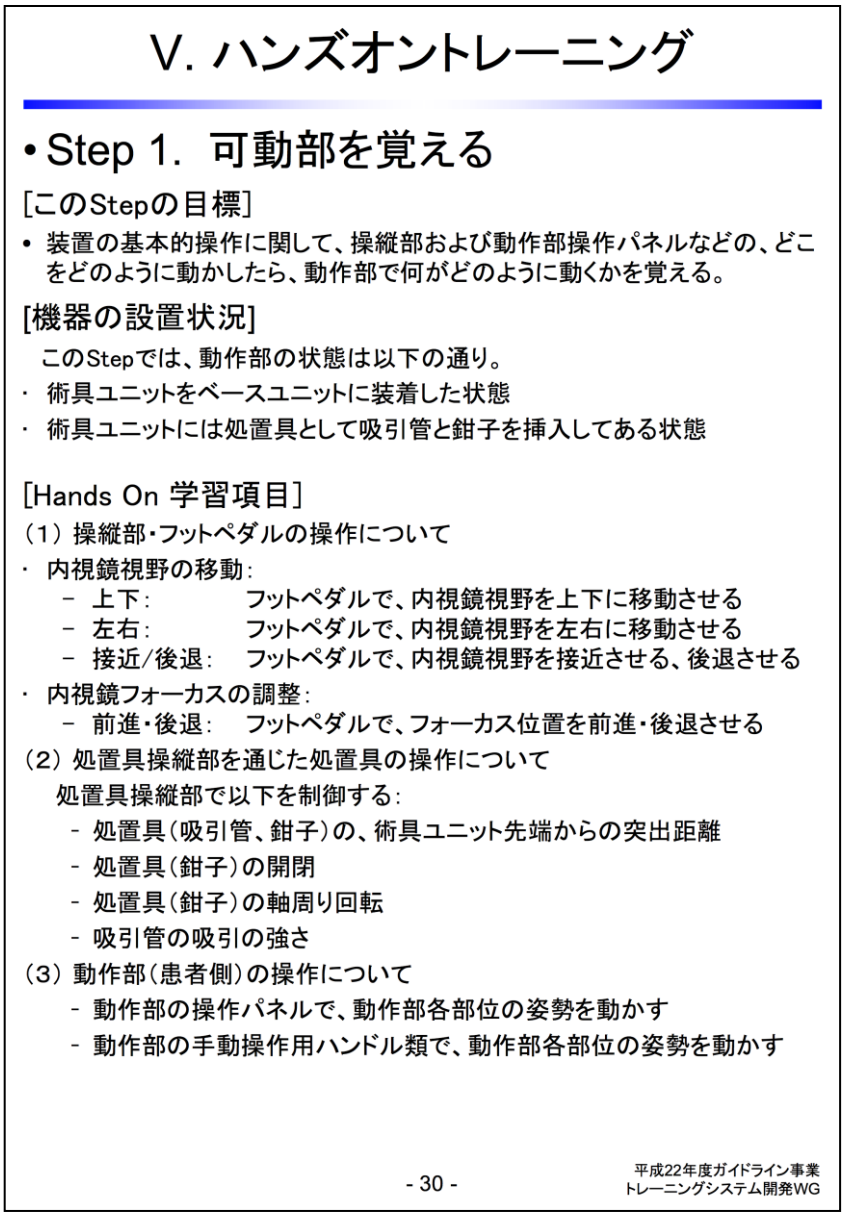
・他に、低温火傷や感電など、熱的・電磁気的リスクについても同様に記載する。

・本ひな形は、少数の事象について、呈示方法を例示してある。他の事象についても、同様に記載する。

本ひな形では、ステップアップ式のカリキュラムを呈示する。

ステップアップ式（バウムクーヘン式）シミュレーション訓練

＜概略＞
まず核になる手技の主要な部分から実習を始め、次の段階（ステップ）でそれに関連する手技を実習することを繰り返して行き、ひとつの段階を経験するごとに、徐々に修得内容の完成度を高めて行く方法。これは、一般にマニュアルや教科書等でよく見られる、完成した形での記載を項目の最初から順番に逐一説明する方法とは、対極に位置するものである。



＜手順＞
[第 1 ステップ] 訓練の核となる手技（ステップ１手技と呼ぶ）を、学習者に自由に触れさせ、何が出来る機器なのかを理解させる。
[第 2 ステップ] ステップ１手技に密接に関連した手技（ステップ２手技と呼ぶ）を、学習者に経験させる。
[第 3 ステップ] ステップ２手技に密接に関連した手技（ステップ３手技と呼ぶ）を、学習者に経験させる。
....
[第 N ステップ] 必要な手技を徐々に増やして、第 N 段階で一通りの手技ができるように経験させる。
[第 N+1 ステップ] 緊急時の対策を訓練する。
[第 N+２ステップ] 収納の訓練をする。

V. ハンズオントレーニング

•Step 2.　術野での可動域を確認する

[このStepの目標]

- 本装置を患者模型に実装し、Step 1. の操作を再現する。
- どの程度動かしたら、どうなるかの可動域を確認する。
- 2種類のモニタで確認しつつ、実際の手術の時の感覚をイメージする。

[機器の設置状況]

このStepでは、動作部の状態は以下の通り。

- 術具ユニットをベースユニットに装着し、患者模型に実装した状態
  （ベースユニット・術具ユニットの位置決めまでを済ませ、術具ユニット先端はまだ患者模型の外にある状態）

[Hands On 学習項目]

（1）動作部を患者モデルに挿入

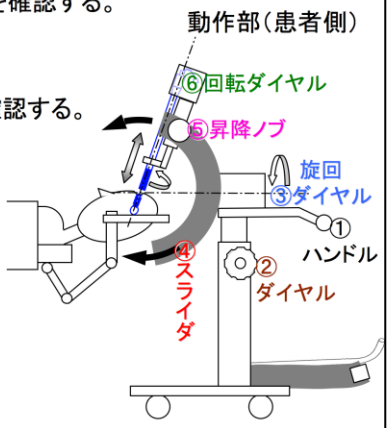
- 術具ユニットを、患者モデルに挿入する

（2）Step 1. の操作を繰り返し、術野における可動域を確認する。
その目的で

①内視鏡モニタで、以下の動作時の様子を確認する。
- 操縦部・フットペダルの操作
- 処置具・操縦部の操作

②ナビモニタで、以下の動作時の様子を確認する。
- 操縦部・フットペダルの操作
- 処置具・操縦部の操作

③内視鏡モニタおよびナビモニタで、
以下の動作時の様子を確認する。
- 動作部　手動操作用：
  ③旋回ダイヤル、
  ④スライダ、
  ⑤昇降ノブ、
  ⑥回転ダイヤル



平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

＊操作部の表示のユニバーサル化について

＜目的＞

機器を、容易かつ安全に操作できるようにするため、以下を満足させる形状と名称とする。

1. 使い方が、誰にでもわかりやすい
2. 誤操作が起こりにくい
3. 説明が容易

＜具体的な説明＞

機械操作を目的とするスイッチ、ハンドル、レバーなどに関し、その形状、その作用について理解が容易で、かつ習熟後も誤操作しにいようにデザインしておくべきである。

そのための方針として、以下が挙げられる：

A) 多くの人が共通認識しているような考えで構成する。（例：回転式ボリュームなら、時計回りに回すと増加、反時計回りで減少）

B) イメージカラーをうまく使い、視認性を高める。（上図参照、機器側の表示色とテキストの文字色を合わせている）

C) 操作部に数字やアルファベットなどをふり、同定を容易にする。

D) 形状に特徴を持たせ、触感でも同定できるようにする。

・ハンズオントレーニングの実施会場について：
ウェットラボ（動物等）を用いたハンズオントレーニングが実施可能な公的な施設として、神戸医療機器開発センター（MEDDEC）がある。
(http://www.meddec.jp/)

V. ハンズオントレーニング

• Step 3. 最初から最後まで、一連の流れを体験する

[このStepの目標]

- 装置の使用前チェック、電源ON、Cアームへの装着、患者模型への実装、ドレーピング、基本操作、を体験する。

[機器の設置状況]

- ベース・ユニット、術具ユニット、処置具（吸引管、鉗子）、ドレープ、操縦部、制御ユニット、患者模型、を用意
- ケーブルは未接続状態

[Hands On 学習項目]

（1）機器の準備

- 機器の搬入
  - ベース・ユニットを移動し、①ハンドル、②ダイヤルを操作し患者モデルに近接させる
- 始業点検1：使用前のチェック
  - 始業点検チェックリストを参照して、チェックする（術具ユニット・処置具の滅菌状態の確認、可動部のゆるみ・がたつき、外観の破損・ヒビ等）

（2）ドレーピング、設置

- ベース・ユニットにドレーピングをする
- 術具ユニットに処置具を入れる
- Cアームに術具ユニットを取り付ける
- 術具ユニットにドレーピングをする

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

V. ハンズオントレーニング

• Step 3. 最初から最後まで、一連の流れを体験する （続き）

（3）起動

- 始業点検2：使用直前のチェック
  - ケーブルを接続、正しく接続されていることを確認
  - 電源を入れる
  - 操縦部を操作し、動作部の正常動作を確認する
- 術具ユニットの位置決め
  - 術具ユニット先端をまっすぐにして、処置具先端が術具ユニット内に格納されていることを確認し、術具ユニットをCアーム外側に引き上げる
  - レーザーポインターを参考に、①ハンドル、②ダイヤルを操作して、Cアームの回転中心をピボット点（頭蓋骨バーホールの中心）に置く
  - ③旋回ダイヤル、④スライダを操作して、Cアームを動かしても回転中心がピボット点からずれないことを確かめる
- 術具ユニットを適切な位置に設置する
  - ③旋回ダイヤル、④スライダを操作し、術具ユニットの軸を進入孔の軸に重ねる
  - ⑤昇降ノブを操作し、術具ユニットの先端をピボット点までおろす
  - ⑥回転ダイヤルを操作し、内視鏡の上方を、患者の下方（開始点と決めた方向）に向ける。
  - ナビモニターの表示と動作部の位置・方向・動きが合っていることを確かめる

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

V. ハンズオントレーニング

- Step 3. 最初から最後まで、一連の流れを体験する （続き）

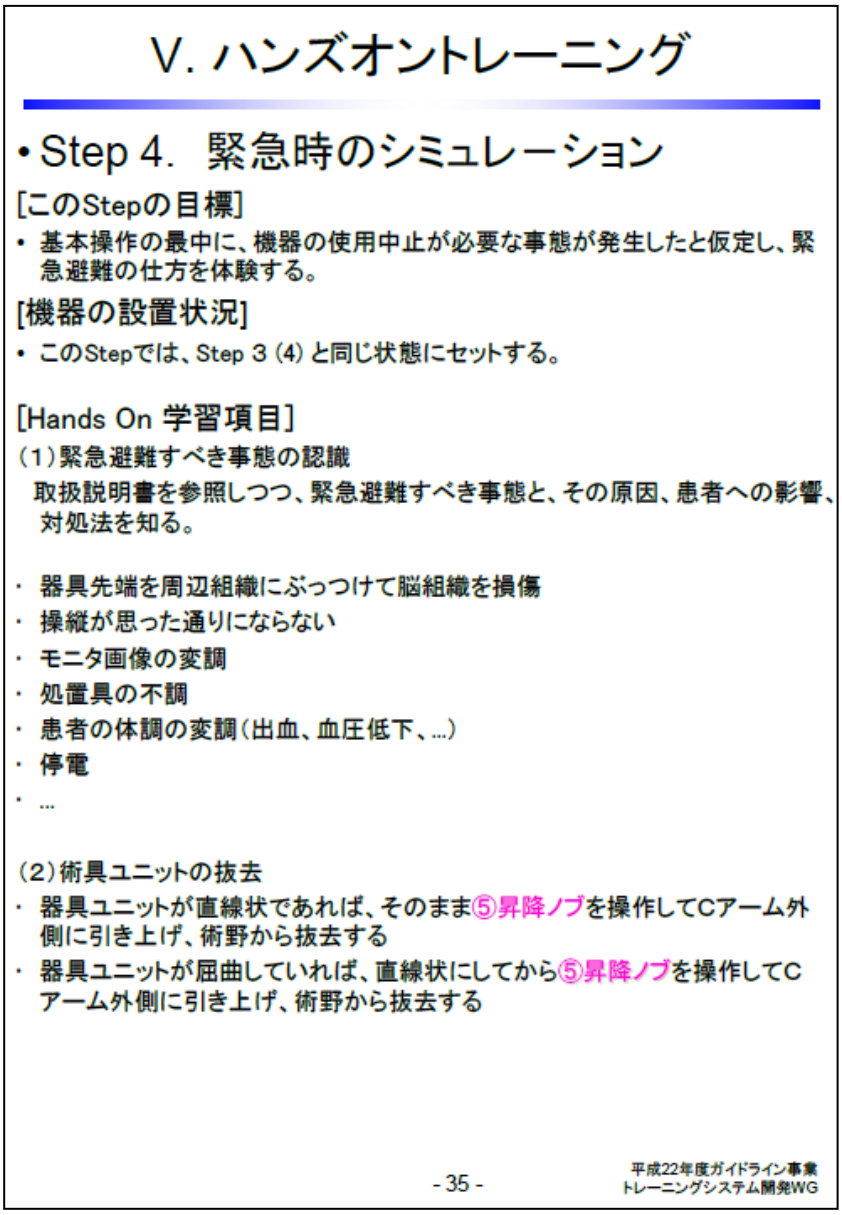
（4）基本的な操作

・ 術具ユニットの挿入
  - ⑤昇降ノブを操作し、術具ユニットを術野に挿入する
・ 術野の移動
  フットペダルで、内視鏡視野を上下、左右、前進／後退に移動させる
  フットペダルで、内視鏡焦点を合わせる
・ 処置具の操作
  - ワーキングチャネルに入れた処置具の突出距離を、処置具操縦部で制御する
  - ワーキングチャネルに入れた処置具の開閉を、処置具操縦部で制御する
  - ワーキングチャネルに入れた処置具の軸周り回転を、処置具操縦部で制御する
・ 術具ユニットの抜去
  - ⑤昇降ノブを操作し、術具ユニットを術野から抜去する

（5）処置具の交換

・ 術具ユニットをCアームから取り外す
・ ワーキングチャネルに入れた処置具を交換する
・ 術具ユニットにドレーピングする
・ 処置具に合った操縦部を選び、処置具の動作を確認する
・ 交換後、術具ユニットを挿入、処置具を操作する

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG



・取扱説明書のどこを読むべきかを知ることも学習対象である。取扱説明書を随時参照しながらすすめる。

・同時に、「読める取扱説明書」を作ることが重要である。いざというときに、素早く必要な情報に到達できるものでなければ意味が無い。

← イメージカラーの活用

・取扱説明書のチェックリストに基づいて、実習する。

V. ハンズオントレーニング

• Step 5.　収納

[このStepの目標]

• 基本操作の終了後、装置を外し、収納する手順を学ぶ。

[機器の設置状況]

このStepでは、動作部の状態は以下の通り。

・ 術具ユニットをベースユニットに装着し、患者模型に実装した状態（模型内で処置具操作中の状態）

[Hands On 学習項目]

（1）ベースユニットの退避

・ 術具ユニットを患部より安全に抜去する

・ ベースユニットごと機器を患者から退避（撤去）する

・ 決められた順序に従って、機器の電源をオフにする

（2）使用後のチェック

・ 終業時点検チェックリストに基づいて、チェックする

（3）消毒

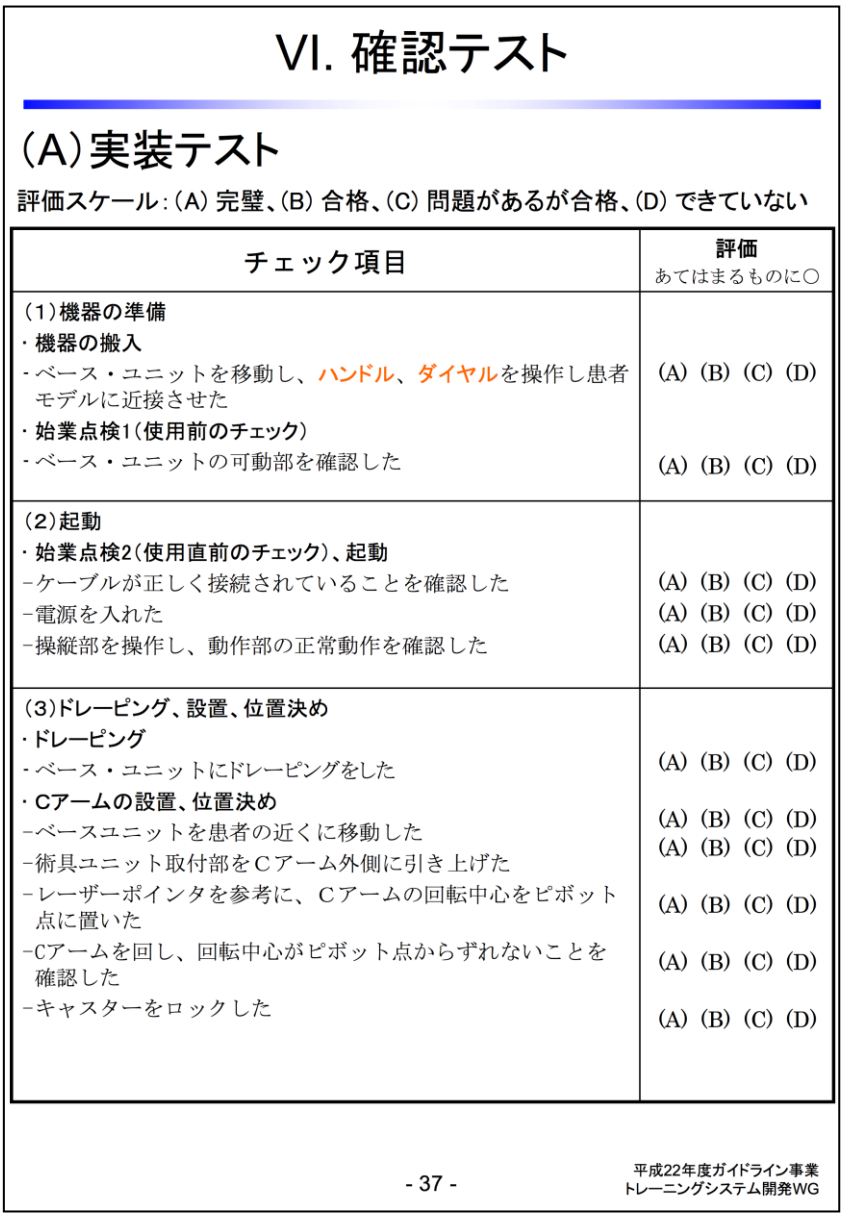
・ 洗浄・消毒方法を確認する

（4）保管・管理

・ 保管の条件を確認する

・ 定期点検チェックリストに基づいて、チェックする

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG



VI. 確認テスト

(A)実装テスト

評価スケール:(A) 完璧、(B) 合格、(C) 問題があるが合格、(D) できていない

チェック項目	評価 あてはまるものに○
(1)機器の準備	
・機器の搬入	
- ベース・ユニットを移動し、ハンドル、ダイヤルを操作し患者モデルに近接させた	(A) (B) (C) (D)
・始業点検1(使用前のチェック)	
- ベース・ユニットの可動部を確認した	(A) (B) (C) (D)
(2)起動	
・始業点検2(使用直前のチェック)、起動	
-ケーブルが正しく接続されていることを確認した	(A) (B) (C) (D)
-電源を入れた	(A) (B) (C) (D)
-操縦部を操作し、動作部の正常動作を確認した	(A) (B) (C) (D)
(3)ドレーピング、設置、位置決め	
・ドレーピング	
- ベース・ユニットにドレーピングをした	(A) (B) (C) (D)
・Cアームの設置、位置決め	
-ベースユニットを患者の近くに移動した	(A) (B) (C) (D)
-術具ユニット取付部をCアーム外側に引き上げた	(A) (B) (C) (D)
-レーザーポインタを参考に、Cアームの回転中心をピボット点に置いた	(A) (B) (C) (D)
-Cアームを回し、回転中心がピボット点からずれないことを確認した	(A) (B) (C) (D)
-キャスターをロックした	(A) (B) (C) (D)

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

＊OSCE を用いた確認テストの例を示す。

OSCE：Objective Structured Clinical Examination； 客観的臨床能力試験の略。下記の利点・欠点があるが、基本操作のテストとしては十分である。

・ 利点：
(1)評価が客観的となる。
(2)学習者が、何を勉強すべきか、明確な目標を持てる。

・ 主な欠点：
(1)技能などの暗黙知は、すべて言語化できるものではない。
(2)学習者は、合格のために見かけの勉強だけをしがちである。

＊技能を構造化し客観的に判定する方法

＜概略＞

・個人の技能を評価するのに、その技能を構成する下位技能ごとの評価を行ない、それを総合して学習者の評価とする。

＜手順＞

・まず技能の手順を構造化し、それを項目として言語で表現する。
・技能試験として、受験者が該当の手技を行なう。
・採点者は、項目ごとに、合格/不合格を判定する。
・それを積み重ねて、最後に総合評価とする。

・本テキストの基本操作講習会では、技能の認定テストは必須ではない。

・もし、適当な学会の技能認定制度があれば、修了条件の技能認定テストとして利用可能である。

・医療機関によっては、既に独自の技能資格付与制度を設けているところもある。

（例）吉田和彦、臼井信夫：外科系医師に対するcredentialing/privileging (信任／資格付与)制度の導入、日本腹部救急医学会雑誌、Vol. 26, No. 6, pp. 747-752, 2006.
(http://www.journalarchive.jst.go.jp/jnlpdf.php?cdjournal=jaem1993&cdvol=26&noissue=6&startpage=747&lang=ja&from=jnltoc)

VI. 確認テスト

(A)実装テスト　（続き）

評価スケール：(A) 完璧、(B) 合格、(C) 問題があるが合格、(D) できていない

チェック項目	評価 あてはまるものに○
(4)基本的な操作	
・術具ユニットの挿入	
−術具ユニットをCアームに取り付け、ドレーピングした	(A) (B) (C) (D)
−術具ユニット先端をまっすぐにして、処置具先端を格納し、術具ユニットをCアーム外側に引き上げた	(A) (B) (C) (D)
−術具ユニットの軸を進入孔の軸に重ねた	(A) (B) (C) (D)
−術具ユニットの先端をピボット点までおろした	(A) (B) (C) (D)
−内視鏡の上方を、患者の下方など、開始点と決めた方向に向けた	(A) (B) (C) (D)
−術具ユニットを術野に挿入した	(A) (B) (C) (D)
・術野の移動	
−フットペダルで、内視鏡視野を移動（上下、左右、前進／後退）し、焦点を調節した	(A) (B) (C) (D)
・処置具の操作	
−処置具の突出距離を、処置具操縦部で制御した	(A) (B) (C) (D)
−処置具の開閉を、処置具操縦部で制御した	(A) (B) (C) (D)
−処置具の軸周り回転を、処置具操縦部で制御した	(A) (B) (C) (D)
−吸引管の吸引強さを、処置具操縦部で制御した	(A) (B) (C) (D)
・術具ユニットの抜去	
−術具ユニットを直線状にしてから、術具ユニットを術野から抜去した	(A) (B) (C) (D)
(5)処置具の交換	
−ワーキングチャネルに入れる処置具を交換した	(A) (B) (C) (D)
以上を総合して、印象点をつけると（100点満点）	(　　)点

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

VI. 確認テスト

(B) 緊急避難テスト

評価スケール:
(Yes) 列挙した、 (No) 列挙しなかった
(A) 完璧、(B) 合格、(C) 問題があるが合格、(D) できていない

チェック項目	評価 あてはまるものに○
(1) 緊急避難すべき事態を列挙しなさい	
- 器具先端を周辺組織にぶっつけて脳組織を損傷	(Yes) (No)
- 操縦が思う通りにならない	(Yes) (No)
- モニター画像の変調	(Yes) (No)
- 停電	(Yes) (No)
- …	
- …	
- …	
(2) 術具ユニットの抜去・退避	
・術具ユニットの退避	
- 術具ユニットが直線状であれば、そのままCアームとともに引き上げ、術野から抜去した	(A) (B) (C) (D)
- 術具ユニットが屈曲していれば、直線状にしてからCアームとともに引き上げ、術野から抜去した	(A) (B) (C) (D)
・動作部の退避	
-術具ユニットを抜去後、ベースユニットを退避した	(A) (B) (C) (D)
以上を総合して、印象点をつけると (100点満点)	(　　)点

- 39 -

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

・緊急避難については、医師だけでなく、手術チーム全体で取り組む必要がある。

・最終的には、退避時間を指定して、その時間内で退避できるようになるまでチームで練習することが望ましい。

・トレーニングのテキストに限らず、「念のため」に細かい項目を列挙し始めると内容が膨大になり、情報過多となって結局は参照されない、あるいは必要な時に必要な情報が引き出せない、あるいは手続きが煩雑になり過ぎて現場で実施することが不可能である、という事態に陥ることは往々にしてある。これを防ぐため、冗長さを排除し、テキストが取扱説明書化していないかどうかをチェックする機構をあらかじめ組み込んでおく必要がある。

その一例として、本ひな形では、トレーニング受講者に対するアンケートの例を示す。冗長化を防止するため、またわかりにくい点を抽出するため、アンケートを必ずとり、テキストを定期的に改訂する。

VII. アンケート

トレーニングコース品質改善のための調査　Ver. X.X

本日（＿＿＿＿年＿＿月＿＿日）受講なさったトレーニングコースの品質改善と簡略化のため、忌憚の無いご意見をお聞かせ下さい。（いくつでもご記入下さい）

[問い1] この分野の専門家である受講者にとって、大変役立ったと感じられた点はありましたか？　ございましたら、その内容と、理由をお書き下さい。
- ・役立ったと感じられた点：
- ・その理由：

[問い2] この分野の専門家にとって、もっと詳しい説明が欲しいと思われた点はありましたか？　ございましたら、その内容と、理由をご記入下さい。
- ・より詳しい説明が必要と感じられた点：
- ・その理由：

[問い3] コースに、冗長あるいは無駄と思われる内容がありましたか？　ございましたら、その内容と、理由をご記入下さい。
- ・冗長・無駄と感じられた点：
- ・その理由：

[問い4] さらに上級コースを設定するとしたら、どのような内容を受講なさりたいとお考えですか？　具体的にお聞かせ下さい。

[問い5] その他、講習やテキストの内容、医療機器システムの機能や仕様について、お気づきの点がございましたらお教え下さい。何でも結構です。

上記にご回答いただいた内容について、さらに詳しくお話を伺うことがございますので、お差し支えなければ、お名前・ご連絡先をご記入いただければ幸いです。（必須ではありません。）
- ・お名前：
- ・ご連絡先：
  - 電子メールアドレス：
  - お電話番号：

以上、ご協力ありがとうございました。

平成22年度ガイドライン事業
トレーニングシステム開発WG

脳神経外科手術支援ロボット「SAMPLE1(製品名)」
基本操作講習会(実施医向け)テキスト ひな形

発 行 日: 2011年03月31日
発 行: (独)産業技術総合研究所
製作・著作: 平成22年度戦略的技術開発委託費
医療機器評価指標ガイドライン策定事業
ナビゲーション医療分野・
トレーニングシステム開発WG

・本書は著作権法上の保護を受けています。
本書の一部あるいは前部について、(独)産業技術総合研究所からの文書による許諾を得ずにいかなる方法においても無断で複写、複製することは禁じられています。

© (独)産業技術総合研究所 2011
All rights reserved.

Ⅴ－６ テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

1. 「テーラーメイド医療用診断機器分野」の概要と事業の意義

1.1 「テーラーメイド医療用診断機器分野」における開発ガイドライン策定事業の目的

本「テーラーメイド医療用診断機器分野」は、第 4 回次世代医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）と次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）において新たな検討分野として追加され、平成 18 年度より事業を開始した。

本開発ガイドライン策定事業の目的は、以下のように要約できる。

(1) 迅速な審査を可能とする審査ガイドライン（ガイダンスなども含む）に対して、技術情報、評価方法、評価物質などを提供する。
(2) 円滑な開発や承認申請を可能とする手引き（手引き書、解説書）を提示し、必要に応じて JIS 提案、基準物質や試験方法を提案して手引き書に加味する。
(3) 企業における開発の指針になるような開発ガイドラインを策定する。

「テーラーメイド医療用診断機器分野」における開発ガイドライン策定事業は、診断用 DNA チップを主体にしたテーラーメイド医療用診断機器を対象に開発ガイドラインを策定する事業である。これまでに、平成 18 年度、平成 19 年度、平成 21 年度に事業を行い、平成 22 年度は平成 21 年度の継続として事業を進めた。

遺伝子診断用 DNA チップとしては、薬剤代謝能に関係する多型を判定することで患者に投与する薬剤の代謝速度を診断する「遺伝子多型検定用 DNA チップ」と、例えばがん細胞における遺伝子発現を解析することで原発がんや悪性度・進行度の判定や薬剤抵抗性の判定などをもとに診断を行う「遺伝子発現解析用 DNA チップ」に大きく分けることが出来る（図「遺伝子診断用 DNA チップの例」参照）。前者は、2004 年（平成 16 年）にロッシュモレキュラーダイアグノスティックス（ロッシュ）社が薬剤代謝能判定用 DNA チップ（商品名：AmpliChip CYP450）があり、診断用 DNA チップとして初めて米国 FDA（アメリカ食品医薬品局）の承認を得た。一方、後者は、Agendia 社の乳癌転移リスク評価のための DNA チップ（商品名：MammaPrint）があり、2007 年（平成 19 年）2 月に米国 FDA により IVDMIA（In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay：体外診断用複数指標測定法）として承認された。

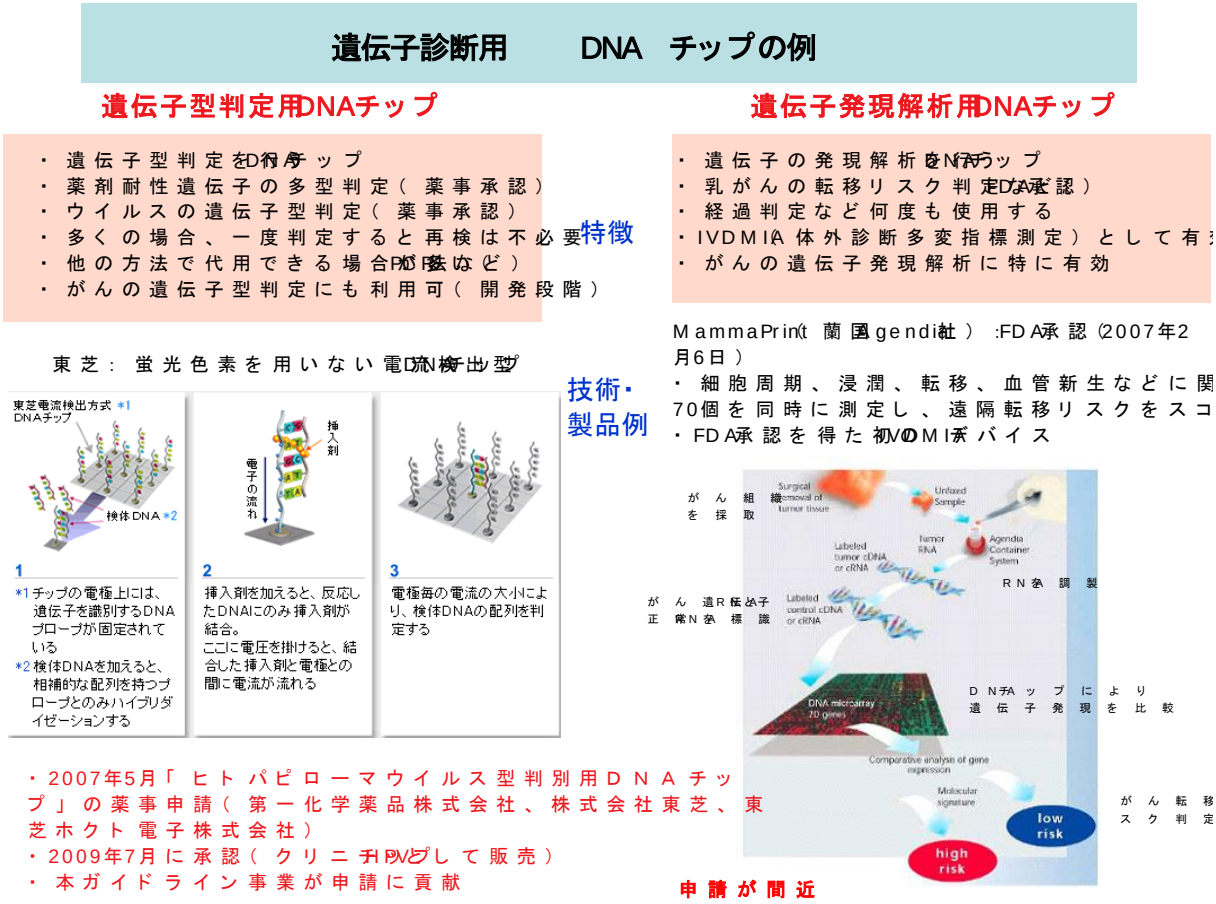
このような背景のもと、平成 18 年度には、各学会、企業、大学・公的研究機関を代表して合計７名の委員により検討を行い、開発ガイドライン案を策定し、合同検討会と経済産業省の承認を経て、平成 19 年 5 月に「テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）開発ガイドライン 2007−遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して−」の公表に至った。

平成 19 年度は、開発ガイドライン普及活動として、企業の理解を深め、さらに開発への利用を促すために、標準化の活動を進めた。具体的には、大学、国立研究機関、企業、並びに経済産業省関連部所及び標準関連団体から診断用 DNA チップの開発、研究、知財、規格、あるいは行政にか

かわる専門家が参加する委員会を開催して標準仕様書（TS）原案の検討と作成を行った。

その間、我が国においても国内外の企業から遺伝子型検定用 DNA チップの薬事承認申請及び厚生労働省による承認が続いたことから、ガイドラインの策定は現実的に薬事申請と歩調を合わせて進んだ。

さらに、もう一つのタイプの遺伝子発現解析用 DNA チップに関しても薬事申請の動きがあり、また、それ以外の IVDMIA の薬事申請も今後進められると考えられることから、平成 21 年度に、新たに遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドライン策定事業を開始した。本年度（平成 22 年度）は、平成 21 年度から継続して「遺伝子発現解析用 DNA チップ」に関するガイドライン策定事業を行なった。その成果を報告する。



・遺伝子型判定用DNAチップ
・薬剤耐性遺伝子の多型判定（薬事承認）
・ウイルスの遺伝子型判定（薬事承認）
・多くの場合、一度判定すると再検は不必要
・他の方法で代用できる場合が多い（PCR法など）
・がんの遺伝子型判定にも利用可（開発段階）

・遺伝子の発現解析用DNAチップ
・乳がんの転移リスク判定（薬事承認）
・経過判定など何度も使用する
・IVDMIA（体外診断多変指標測定）として有
・がんの遺伝子発現解析に特に有効

MammaPrint（蘭国Agendia社）：FDA承認（2007年2月6日）
・細胞周期、浸潤、転移、血管新生などに関70個を同時に測定し、遠隔転移リスクをスコ
・FDA承認を得た初のIVDMIA系バイス

がん組織を採取
がん遺伝子正常RNA標識
RNA調製
DNAチップにより遺伝子発現を比較
がん転移スク判定

・2007年5月「ヒトパピローマウイルス型判別用DNAチップ」の薬事申請（第一化学薬品株式会社、株式会社東芝、東芝ホクト電子株式会社）
・2009年7月に承認（クリニPVPして販売）
・本ガイドライン事業が申請に貢献

申請が間近

1.2 遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドラインの策定について

遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドラインの策定に関係する企業の開発動向、国内外のガイドラインや標準化動向などについて、特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム（JMAC）に調査を依頼した。その主たる調査結果を以下に示す。

1.2.1 背景と経緯

(1) ジェノタイピングから発現解析へ

平成 18 年度、遺伝子型判定用 DNA チップについて開発ガイドライン、あるいは評価指標が取りまとめられた。それは 2004 年にロシュ・モレキュラーダイアグノスティックス社が遺伝子多型判定をもとにした薬剤代謝能を診断する DNA チップ、アンプリチップ CYP450 について米国 FDA（アメリカ食品医薬品局）の承認を得たことが背景にある。その後、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるイリノテカンの副作用と UGT１A1 遺伝子型との関係性が明らかにされるなど、薬剤の効果や副作用を事前に遺伝子型から予測する遺伝子検査が現実のものになりつつある。

2007 年 2 月には、乳がん予後診断薬としてオランダ Agendia 社 MammaPrintTM が FDA の承認を取得するなど、遺伝子型判定のみならず遺伝子発現解析チップも医療用診断機器として重要になってきた。Agenda 社の MammaPrintTM は乳がんの手術を受けた患者の転移・再発の可能性について情報を提供するサービスで、手術によって切除された腫瘍における 70 遺伝子の活性を測定することにより、患者の疾病の転移・再発リスクの高低を調べるものである。2007 年 2 月、MammaPrintTM は世界に先駆けて、多数の遺伝子の多変量解析により 1 つの疾患について診断を行う、In vitro Diagnostic Multivariate Index Assay（IVDMIA）として FDA 初の承認を受けた。

患者の腫瘍からがんの種類を決定する遺伝子診断装置「Pathwork Tissue of Origin test」は 2008 年 7 月 31 日に FDA から IVDMIA 装置の第 2 号として承認された。この装置は、マイクロアレイによる測定結果を乳癌や結腸直腸癌、胃癌など 15 の悪性腫瘍の結果と比較して、原発組織の可能性を提示するものである。477 凍結バイオプシーサンプルの検査の結果、89%のサンプルで原発組織が特定され、少なくとも 8 種類の原発組織を 92%以上の精度で特定できると報告されている。

RT-PCR による発現解析検査も行われている。Oncotype DXTM は手術により得られた乳がん組織を検体として、21 種類の遺伝子（16 種類のよく知られたがん関連遺伝子と 5 種類の対照遺伝子）の発現量を RT-PCR（Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction）法を用いて測定し、Genomic Health 社独自のアルゴリズムにより再発スコア（Recurrence Score）を計算するもので、再発スコアは 0 から 100 のスケールで表現され、その値によって再発リスクが「低い」・「中間」・「高い」の 3 グループに分けられる。

我が国では、発現解析マイクロアレイの承認例はないが、ジェノタイピングチップとして、積水メディカル㈱は、㈱東芝と共同開発した国産初の DNA チップ「クリニチップ HPV」の製造販売が 2009 年 7 月 30 日付で厚生労働省から承認された。「クリニチップ HPV」は、遺伝子解析装置ジェネライザーで測定を実施することで、子宮頚がんの原因ウイルスである 13 種の高リスクヒトパピローマウイルス（HPV）ゲノムを型別に検出できる HPV タイピング試薬である。遺伝子増幅法（LAMP 法）と電流検出型 DNA チップ法により簡便で迅速な検査（DNA 抽出から約 2.5 時間）を可能にしている。また、医療機関でも迅速診断が可能な電流検出型 DNA チップの診断薬としての商品化も我が国で初めてのもので、半導体企業が個別化医療の実用化の突破口を開いたといえる。

(2) 標準化の動き

このようなゲノム／遺伝子情報をもとにした診断や治療（テーラーメイド医療）を支援するため、各国で標準化の動きが見られるようになった。

米国では FDA の陣頭指揮のもと 51 の大学・企業等によりマイクロアレイ品質管理（MAQC）コンソーシアムが 2005 年に設立され、フェーズ１として 1300 枚以上の DNA チップを用いたデータ取得とその解析により DNA チップ解析のガイドラインが開発された。2009 年に始まった MAQC-II では、36 組のデータ解析チームが 13 の評価項目について、6 つのデータセットを用いて 30,000 以上のモデルを作成して、大規模な遺伝子発現データから臨床的に有用な予測を行う方法の評価が行われた。

また、初の IVDMIA である Agenda 社の MammaPrintTM 承認後、2007 年 5 月に「乳がん予後予測のための遺伝子発現プロファイリング試験システム」と題するガイドラインを産業界及び FDA 職員向けに発表、2007 年 6 月には「in vitro　診断用複数指標測定法」と題する産業界、臨床検査機関及び FDA スタッフ向けガイドラインが起草されている。その後、2007 年 8 月には産業界向けガイダンスとして、ファーマコゲノミクスデータ提出のためのガイドラインが出されている。

欧州でもキアゲン社を中心とする SPIDIA プロジェクトが 2008 年より開始され、前処理工程の標準化が検討されている。また、OECD では遺伝形質の分子遺伝学的検査のための GLP ガイドラインが 2009 年に策定されており、ISO/TC212 におけるヒト遺伝学的検査の国際標準化の動きもある。

(3) 遺伝子診断のためのゲノムバイオマーカーについて

近年、個別化医療を実現するサイエンスとして、PGx（Pharmacogenomics）という言葉が良く用いられる。PGx とは、Phamacology（薬理学）と Genomics（ゲノム学）の造語で「薬理ゲノム学」と訳される。特定の疾患群に対して有効かつ安全な医薬品を探索・開発するために、ゲノム情報に基づいた薬物応答と、遺伝子を中心とする特定のバイオマーカーとの関係を解析するサイエンスである。

具体的には、特定疾患群の患者に共通な遺伝的特徴を把握して、その疾患に最適な薬剤を開発すること、あるいは、患者個々の遺伝的特徴の差異を把握して、個々の患者に最適な薬剤を開発することを目指し、さらには、個々の患者に最適な薬剤を選択し、最適な用法用量で投与すること(薬剤治療方針の決定)を目指すものである。このように生体内の生物学的変化を定量的に把握するため、生体情報を数値化・定量化した指標をバイオマーカーと呼び、それが遺伝子の場合には、ゲノムマーカーと呼ばれる。

ゲノムマーカーの測定手段を提供する定量 PCR やバイオチップは、治療薬の「選択」や「反応予測」などを行う体外診断薬として用いることができ、治療薬と並行して開発され、「コンパニオン診断薬」と呼ばれている。分子標的薬の普及や遺伝子診断の診断薬開発の発展に伴い、製薬企業では創薬の初期段階から化合物の薬効や作用機序予測においてもバイオマーカーが用いられるようになってきており、目的やケースに応じた実験デザインの重要性が問われてきている。

FDA ではバイオマーカーを、以下の 3 項目に分けて管理している。

① Known Valid Biomarkers ；十分に確立した性能特性を持ち、試験結果について生理学的、毒物学的、薬理学的あるいは臨床上の意義に関して医学会あるいは科学会で広範な合意がある、科学的分

析試験システムで測定されたバイオマーカーで、FDA、EMEA の委員会で決定される。
② Probable Valid Biomarkers ；科学的な基盤があり、試験結果について生理学的、毒物学的、薬理学的あるいは臨床上の意義を証明していると思われる多数の証拠がある、十分に確立した性能特性を持つ分析試験システムで測定されたバイオマーカーで、製薬企業が新薬承認時に提出するような広範な合意には至っていないケース。
③ Exploratory Biomarkers (Valid, non Valid) ；バイオマーカーの臨床的意義はサポートされる。バイオマーカー、そのアッセイ系はまだ検証されていない。

個別化医療（オーダーメイド医療・テーラーメイド医療）の増加に伴い、これらのバイオマーカーを利用した治療方法や医薬品だけではなく、体外診断用医薬品やコンパニオン診断薬に対しても、適切かつ迅速に審査・承認する基準を明確にする必要があるとして、承認審査基準とルール作りの必要性が議論されるようになってきている。

（参考資料）

http://www.fda.gov/Drugs/ScienceReseach/ReseachAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm

(4) 今後の開発動向

個別化医療の進展を支えるもう一つの軸は分子標的薬である。分子標的薬とは、体内の特定の分子を狙い撃ちしてその機能を抑えることにより病気を治療する薬である。正常な体と病気の体の違い、あるいは癌細胞と正常細胞の違いをゲノムレベル・分子レベルで解明し、癌の増殖や転移に必要な分子を特異的に抑えたり、関節リウマチなどの炎症性疾患で炎症に関わる分子を特異的に抑えたりする薬である。

分子標的薬は、標的分子がわかっているだけに、投与前に遺伝子発現解析を含む検査により効果を予測できることが特徴で、今後開発が加速していくだろうと予想される。

(5) 文献調査

今後の動向を知る目的で、過去 3 年以内に発行された遺伝子発現の診断への応用について文献を調査した（期間：2008/02/13～2011/02/11）。

検索は以下の条件で行った：

・癌を特定したもの

“Gene expression” AND “neoplasms” AND “microarray analysis” AND “diagnosis” AND “humans”

・特に癌を指定しないもの

“Gene expression” AND “microarray analysis” AND “diagnosis” AND “humans”

癌を指定せずに検索された論文数は 509 件で、癌を指定すると、論文は 307 件であり、癌の診断を対象とした論文は約 6 割といえる。癌以外の論文としては、免疫を中心に、分化等の基礎、生活習慣病、循環器、損傷、移植等幅広い研究が混在していた。

癌について全体の MeSH タームから癌腫を大別すると、研究対象は幅広く、最も多い乳がんで 18%であった。マーケットとの関係も特に考えられなかった。

FDA ホームページからは、薬の安全性に関する検査用チップも今後ガイドラインを必要とする可能性が示唆されており、疾患や予後診断、薬効に加えて、安全性評価においてもバイオチップに

よる評価指標が求められると考えられる。

1.2.2 発現解析 DNA チップのガイドラインの必要性

(1) 企業ヒアリング

今回の調査では、国内企業に対するヒアリングを行い、発現解析マイクロアレイの実用化に向けた課題を整理するとともに、各国の標準化の動きやガイドラインに関係する活動を概説する。

① 調査概要

国内 DNA チップメーカーに対して、診断用発現解析 DNA チップの開発状況、申請において認識している課題について聞き取り調査を行った。その結果、診断用 DNA チップの実用化に際して、ガイドライン策定によってある程度の指針が与えられることにより、開発の加速、及び、申請・承認プロセスにおけるハードルの低減への期待が挙げられた。

そのため、MAQC をはじめとする米国における標準化及びガイドラインに関係する活動、欧州における OECD 等のガイドライン策定状況について調査を行った。

さらに、今後遺伝子発現解析用 DNA チップの対象となる可能性のある疾患、及びゲノムバイオマーカーに関する情報についてヒアリングを含めた調査を実施した。

② 国内 DNA チップメーカーに関する調査

診断に向けた DNA チップ開発、及び周辺技術開発を行っている国内メーカーに聞き取り調査を行い、開発状況、医療機器申請への対応、ガイドラインに関する評価と標準化項目について情報を取得し、実用化に向けた課題を把握した。

・聞き取り調査期間：2011 年 1 月～2 月

・質問項目：質問項目は以下の通りである。

現在のチップ開発状況
医療機器としての承認申請の予定・計画
医療機器申請で困っていること、又は医療機器申請を行わない理由
ガイドライン作成に関する評価
ガイドラインに記載して欲しい項目
ガイドラインに記載して欲しくない項目
ガイドラインへの期待
その他

・聞き取り調査対象企業

DNA チップメーカー：株式会社東芝、東レ株式会社、DNA チップ研究所、東洋製罐株式会社
DNA チップ周辺装置開発メーカー：横河電機株式会社、
DNA を用いたコンテンツ開発メーカー：株式会社エスアールエル

・各企業のチップ開発状況と発現解析チップに関する考え方

【株式会社東芝】
国産初の DNA チップ「クリニチップ HPV」の製造販売が 2009 年 7 月 30 日付で厚生労働省から承認された。「クリニチップ HPV」は、遺伝子解析装置ジェネライザーで測定を実施することで、子宮頚がんの原因ウイルスである 13 種の高リスクヒトパピローマウイルス（HPV）ゲノムを型別に検出できる HPV タイピング試薬である。現在保険適用を申請中である。発現解析には興味を持っているが、定量的解析は現状では難しく、また市場も立ち上がっていないと考えている。
【東レ株式会社】
開発用途での一般への認知と実績を得るとともに、並行して毒性検査チップ等のカスタマイズへの対応を実施している。発現解析（mRNA、miRNA）チップの開発は高い技術水準が要求されることから、配列解析（変異検出、多型検出等）へ応用可能と考えている。
【DNA チップ研究所】
抗リウマチ生物学的製剤の薬剤効果判定用チップを開発中であり、高度医療として厚生省への申請を検討中である。
【東洋製罐株式会社】
環境検査として真菌検出用チップをテスト販売中。食中毒菌 7 菌種をタイピングにより同時同定できるチップである。発現解析チップについては関心を持っている。
【横河電機株式会社】
バイオチップ読取装置と集積型カートリッジを商品化に向けて開発中である。
【株式会社エスアールエル】
国内のチップ開発状況に関する情報を頂いた。実用化モデルとしては国内では現在 2 つのみ（千葉がんセンターの神経芽腫の予後予測チップ、及び東京医科歯科大学の CGH アレイ）である。

・調査結果のまとめ
【医療機器としての承認申請の予定・計画について】
　タイピングチップとしては既に医療機器として承認を受け、保険収載を申請している企業もある。読み取り装置はクラス I 医療機器であり承認は不要と考えられる。しかし、発現解析チップに関しては承認例がなく、また、申請されたもの、申請される可能性のあるものもないことから、各企業は医療機器としての申請を視野にはいれているものの、なかなか具体的な計画の策定には至っていないのが現状である。

【医療機器申請で困っていること】
　上記申請の予定や計画がない背景には、認可までのタイムスパンが読めず、他の製品開発とは状況が大きく異なり対応が難しいことがある。特に、遺伝子検査の基準がなく、世界で活用されるための判断尺度がないことがハードルと感じられている。また、保険点数の上限（2000 点）の設定が採算面でのネックにもなっている。

【ガイドライン策定に関する評価】
　ガイドラインに従って申請することにより許認可が加速されることを望んでいるが、ガイドライ

ン策定の時期が遅れることにより、デファクトが出来上がって対応が困難になることも危惧している。また、ガイドラインには「あるべき姿」と実現可能性を勘案し、技術の進歩を妨げないような柔軟性のあるものを期待している。

【ガイドラインに記載して欲しい項目】

普遍的、一般的な必要要件（評価項目や手順）というのが各企業の一致した意見であった。再現性（実検体で再現する系であるか否か）が特に重要とする意見や、外部委託合成品（プローブ、標準物質等）の品質基準を求める意見、有効測定範囲、チップ品質の評価尺度やプロセス、レポートの記載項目など客観的に評価可能な項目が必要だとする意見もあった。

【ガイドラインに記載して欲しくない項目】

細やかな規程、絶対値、具体的な数値基準は不要とするのが各企業の一致した意見であった。厳しすぎる規程は参入障壁になりかねず、また、緩すぎる数値は今後の技術開発の意欲を阻むものとなりかねず、数値限定は求められていない。

【ガイドラインへの期待】

いずれの企業も、ガイドライン策定により、製造側の開発加速のみならず、審査側の審査期間短縮を期待する意見が多かった。

【その他】

発現解析用 DNA チップに関しては、その信頼性に疑問を持たれていた時期もあったが、最近のデータは品質の良さを証明するものが多い。DNA チップには、複数の検査を同時に実施できることによる経済効果や時間短縮といったメリットもある。サンプルの品質に加え、試薬や材料の品質管理も含めたガイドライン策定を期待する声が聞かれた。

また、遺伝子検査を自費診療で行うケースが増加し、先進医療から保険診療に移行するケースも見られる。検査の質をどのように担保するのかが課題となってくるという意見もあった。

【ヒアリングのまとめ】

ヒアリングからは以下の傾向が見られた。

・発現解析チップでは定量性が求められるため開発が難しいと考えられている一方で、各社興味を持っており、2 社が医療用チップを開発中である。

・医療申請は前例もなく、認可へのタイムスケジュールが立てにくいため、事業化のハードルとなっている。

・ガイドラインは一定の指針を与えるという意味で意義がある。ガイドラインに従って申請することにより、許認可が加速されることが期待されている。

・ガイドラインは今後の技術の発展を考慮し、詳細な規程ではなく一般的な必要要件をまとめて欲しい。

1.2.3 遺伝子診断に関わるガイドラインの現状

(1) 遺伝子発現 DNA チップの概要

・検査目的

DNA チップによる検査、診断の応用としては、疾患の早期発見・早期診断。客観的疾患分類・確定診断、治療法選択のための指標、病状変化把握や治療効果モニター等の目的としたものが考えられる。

RNA が解析対象であってもそこからゲノム情報も知ることができるため、遺伝子型解析と同様に個人情報保護に注意する必要がある。

・検査対象

血液、生検組織、手術採取標品、病理検査用パラフィン包埋標品等が考えられる。特に生材料の採取にはその迅速性、適切な保存処理がその後の解析に決定的な影響を与えると考えられ、そのプロフィールの標準化が重要な問題である。

検体の採取には侵襲性を伴うため、その負担とリスクを軽減する工夫や事故の保障に配慮すべきである。

・DNA チップの検出原理

DNA チップは、各種素材の基板上に、ゲノム DNA 配列をコードする 20 塩基前後から 50～60 塩基ぐらいの短いオリゴプローブを重合、もしくは張り付けたものである。また、これらを微小なビーズ上に固定したものなどもある。これらのプローブとサンプルとのハイブリダイゼーションの結果生じるシグナルをレーザー光や電気化学的手法等によって検出するものである。

従って、シグナル強度はハイブリダイゼーション反応で形成されるプローブとサンプルとの結合体の数を表し、プローブとして用いられるオリゴヌクレオチドの品質や基板上の結合密度等のチップ性能が大きく影響する。また、試薬に含まれる夾雑物がシグナル強度に影響する場合もある。蛍光測定の場合には、標識工程での効率も問題になる。

・遺伝子発現 DNA チップの解析プロセス

【測定前のプロセス】

RNA は DNA とは異なり不安定な物質であるので、検体採取の段階から保管・輸送に至るまで注意が必要である。たとえば、がん組織サンプルでは、がん細胞と周りの間質細胞が混在しており、がん細胞が 90%占めるサンプルと 10%のサンプルとの間には遺伝子の分布に大きな差があり測定結果の再現性に影響する。

検体からの RNA 抽出方法も様々であり、また保管状態によっても RNA の品質は異なる。抽出された RNA の量、品質（純度、完全性、夾雑物）、その評価法、保存方法等、測定に至るまでの前処理には様々な問題点がある。プラットフォームやプロトコルの精度が非常に高い場合でも、サンプルの RNA 品質の確保は重要な問題である。

【測定】

測定に用いられる DNA チップは測定解析装置とセットで使用され、性能を発揮する。チップに搭載されるプローブの品質や他のプローブとの交互作用等、チップの構成に関わる問題に加えて、品質管理方法、性能（正確性、精度、感度、再現性、特異性）等が検査結果に影響を与える。
測定装置も、チップ同様、性能（正確性、精度、感度、再現性）が問題となり、その較正法、解析に使用したソフトウェアと妥当性についても検討が必要である。

【測定後のプロセス】

測定後のデータの判定、データの管理体制、データの保存期間等が検討の対象になる。

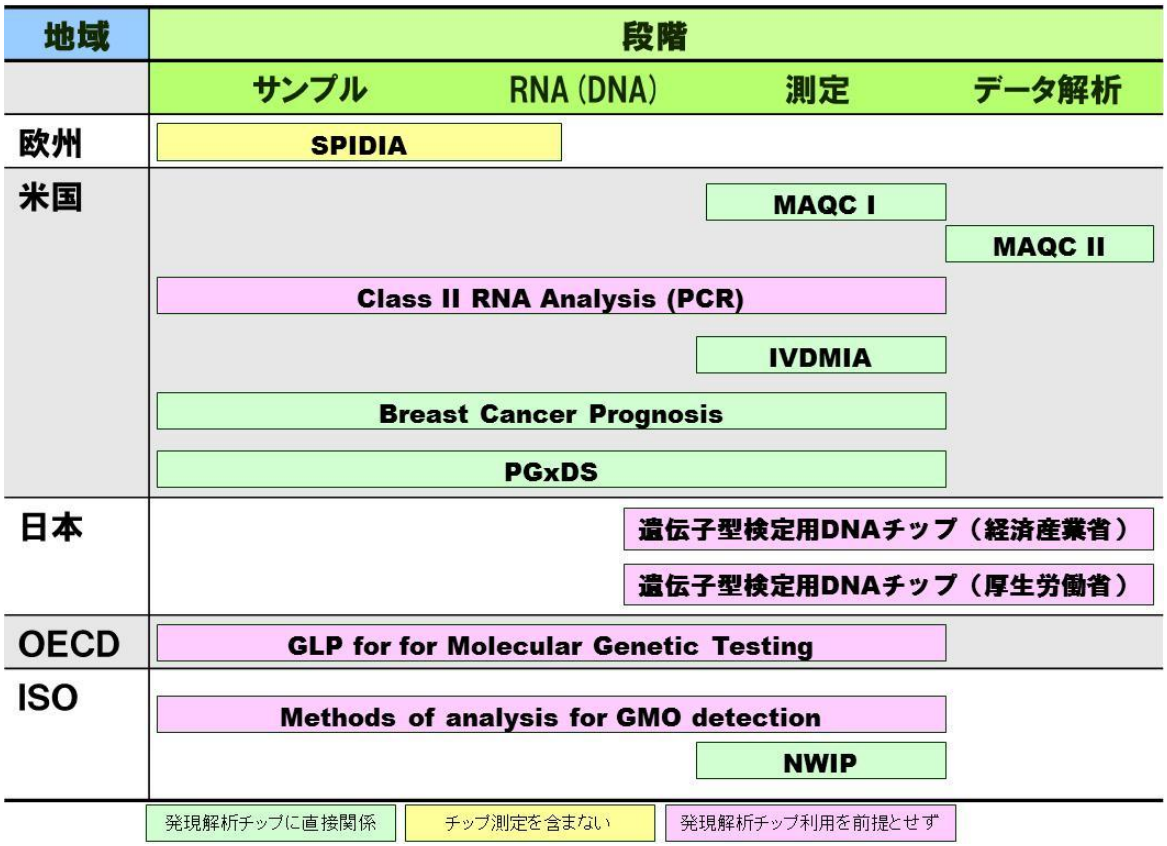
(2) ガイドラインに関係する活動

ガイドラインに関係する活動として、今回検討したガイドラインの一覧を示す。

【ガイドラインに関連する活動一覧】

地域	ガイドライン	時期	内容等
欧州	SPIDIA プロジェクト	2008ー	前処理工程の標準化
米国	MAQC Ⅰ&Ⅱ	2005-	マイクロアレイ測定の標準化
	RT-PCR 用前処理ガイドライン	2005	Class II Special Controls Guidance Document; RNA Preanalytical Systems (RNA Collection, Stabilization and Purification Systems for RT-PCR used in Molecular Diagnostic Testing)
	IVDMIA ガイドライン	2007	In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays (IVDMIA)
	乳がん予後予測ガイドライン	2007	Class II Special Controls Guidance Document; Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis
	PGx データ提出ガイドライン	2007	Pharmacogenomic Data Submissions — Companion Guidance
日本	遺伝子型検定用ＤＮＡチップ（経済産業省）	2007	テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）開発ガイドライン —遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して—
	遺伝子型判定用ＤＮＡチップ（厚生労働省）	2007	次世代医療機器評価指標の公表について —DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関数する評価指標—
OECD	遺伝形質の分子遺伝学的検査の為の GLP	2009	Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Condition
ISO	GMO 検出	—	Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products
	マイクロアレイ解析	2010ー	NWIP-CD: General definitions and requirements for microarray detection of specific nucleic acid sequence

【各ガイドラインの規程領域】



【SPIDIA プロジェクト】

欧州で組織された SPIDIA プロジェクトは、環ヨーロッパ品質保証スキームとガイドラインの構築を目的として 2008 年に結成された 11 ヶ国 16 の組織（7 企業、8 公的機関）によるコンソーシアムで 4 年間のプロジェクトである。

特に、in vitro 検査における測定前プロセスの標準化に焦点を置き、全血の前処理技術の改良と標準プロトコルの構築を行っている。2010 年の公表データ（AMP 2010）によると、磁気ビーズを使用したロボティックシステム（QIAsymphony™ SP）を用いることにより全自動での RNA 精製と全血からの miRNA の同時抽出を可能にするプロセスを開発した。この際、miRNA の抽出量が最大のプロトコルでは、RNA の完全度（integrity）の指標である RIN 値は必ずしも高くなく、RIN は miRNA を含む RNA の品質評価基準としては適切ではないという結論を得ている。

（参考資料）

http://www.spidia.eu/about-us/partners/qiagen/

http://biospecimens.cancer.gov/meeting/brnsymposium/2010/docs/olemuller%20SPIDIA_BRN_March25_2010_final.pdf

【MAQC プロジェクト】

・概要

MAQC（MicroArray Quality Control）プロジェクトは、疾患関連遺伝子の探索において、発現解析結果がプラットフォーム間で一致しないという課題に対して米国を中心に、FDA を始めとする 51 のチーム（公立研究所、企業、大学）が参画して行われた活動である。

・第一フェーズ

2005 年～2006 年までの第一フェーズでは、遺伝子探索研究で各プラットフォームの結果が一致し、生物機構の変化を遺伝子発現の差としてとらえるための留意点について検討するために、チップでの評価を行い、RT-PCR 等の他の評価技術との比較を行った。

その結果、通常行われている統計処理ではなく、フォールド・チェンジ法を用いることで一致度が改善することが明らかになった。また、ERCC（External RNA Controls Consortium）と共同開発した外部標準物質をスパイクインすることにより一致度が向上することも示された。

しかし、遺伝子発現データを元に個別化医療を推し進めるための診断や予後予測といった臨床応用にはまだ多くの課題があることが明らかになり、2006 年より第二フェーズが開始され、2010 年に報告書がまとめられた。

・第二フェーズ

第二フェーズでは、DNA チップを用いた「予測モデル」に関して様々なデータ解析法の性能と限界を検定することが狙いであり、個別化医療に利用するための遺伝子発現と遺伝子型判定のための DNA チップ解析に利用する「予測モデル」の開発と評価に関する「ベストプラクティス」のコンセンサスを得ることを目的とするものである。36 チームが 6 組の大きなトレーニングデータセットを用いて 18000 以上のモデルを作り、その中から 13 のエンドポイントの評価項目を開発した。

その結果、遺伝子発現ベースの臨床成績予測に使われている現在の手法は、ほぼ適切に使われているようだが、習熟度の違いの影響が大きいことが明らかになった。他のロバストな解析手法の実装も検討すべきである。

臨床的分類課題には、いくつかの予測困難な問題がある。それはあるデータセットで測定された mRNA の量がどれだけ特定の予測問題に有益かということに帰着してしまう。推奨するモデル作成手順は以下の通りである。

- ステップ 1（計画）: 最良の方法はないが、妥当な計画作成、適度なサイズと評価項目の複雑さ、適当なデータの標準化が重要である。
- ステップ 2（予備試験と内部検定）: 適度なデータサイズを目標にした 5 倍のクロスバリデーションを 10 回繰り返すような検定が妥当である。
- ステップ 3（本試験と外部検定）: トレーニングデータセットとバリデーションデータセットを入れ替えて評価することも重要である。

DNA 以外の、microRNA や蛋白質、代謝物のレベルなど、異なるタイプの生物学的データも臨床関連エンドポイントの予測に有用である。

・反響

MAQC の主論文によれば、MAQC II からの結論と提言は、網羅的な遺伝子発現解析の手法を評価する規制当局や、研究委員会、独立調査には役立つはずである。しかし、コンソーシアムは、このガイドラインは「一般的であり、かつ FDA による提出書類のための具体的な提言と解釈されるべきではない」と警告している。従って、この後 FDA がどのような判断を行い、審査基準に直接つながるような規定が出されることになるのか、様子を見ている段階なのではないかと推察される。

（参考資料）

Nature Biotechnology 24(9), 1115-1161, 2006

Nature Biotechnology 28(8), 827-838, 2010

Studying Bias, MAQC II Finds Multiple Factors May Affect Array Based Predictions （Genomeweb August 03, 2010）

(3) 主なガイドライン

【RT-PCR 用前処理ガイドライン】発行日 2005 年 8 月 25 日

・文書名

Guidance for Industry and FDA Straff ;

Class II Special Controls Guidance Document; RNA Preanalytical Systems (RNA Collection, Stabilization and Purification Systems for RT-PCR used in Molecular Diagnostic Testing)　2005

業界及び FDA 職員向けガイダンス

クラスⅡ　特別管理ガイダンス文書：RNA プレアナリティカルシステム（分子診断検査に使用する RT-PCR 用ＲＮＡ採取・安定化・精製システム）

・概要

RNA プレアナリティカルシステムの用語は、患者検体を採取、保存、輸送し、検体中の細胞内 RNA を安定化した後に、体外分子診断検査に使用する RT-PCR（リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法）用細胞内 RNA を単離及び精製することである。

システムは検体採取機器、核酸単離及び精製用試薬、処理試薬/処理具（チューブ、カラム等）で構成され、核酸単離及び精製段階自動化装置も含むことが可能である。

本ガイドラインでは、RNA の質が RT-PCR 診断検査の質に大きく影響することから、測定前のプロセスである RNA 採取、RNA 安定性、精製について、かなり具体的に、項目、内容、及び数値限定がなされている点が特徴である。

・記載項目

〇検体採取パラメータ：血液検体採取量については標準採取量の 90-110%と規定し、ラベリングに記載した採取量を実証すること。その他の検体については、検体採取及び保存方法に関する選択内容を記録すること。

〇RNA 収量；RNA 最低収量を設定し、一貫して達成可能であることを実証するデータを求めている。

RNA の収量は Tris-Cl(pH 7.5)で希釈し、260nm の吸光度で示すこと。

〇RNA の安定性；検体保存及び輸送に関する推奨条件（温度・時間の諸条件、凍結融解サイクルの回数において実施する RNA の分析）を提示すること、RNA の収 量、純度、完全性のデータ、性能の許容範囲基準を明記すること。

〇機器の安定性；RNA 採取・安定性・精製用システムの再現性を十分に検査することとし、試験は intra-assay inter-assay 及び total-assay の再現性、試料の数は 10 以 上、試験場は 3 か所以上とすること、試験は最低 3 人の有資格オペレーターが実施し、各機器の RNA 収量は分光光度法を用いて RNA 収量の再現性、繰り返し性を測定すべき等、詳細に規定している。

【IVDMIA ガイドライン】発行日　2007 年 7 月 26 日

・文書名

Draft Guidance for Industry, Clinical Laboratories, and FDA Staff

In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays

産業界、臨床検査機関及び FDA 職員向けガイダンス草案

In vitro 診断用複数指標測定法

・概要

In vitro　診断用複数指標測定法に関するガイダンスであり、in vitro 診断機器のクラスについての定義及び規制状況について規定している。特に、LDT(単一の臨床検査機関が当該検査機関だけで使用することを目的として開発された検査法)について詳しく記載されている。

・IVDMIA の定義

①解釈機能を用いて複数の変数の数値を組み合わせて、一人の患者だけに関する特異的結果を生じさせ、これを疾患やその他の状態の診断、又は疾患の治癒、軽減、治療またや予防に活用する。

②その派生結果が透明性のあるものではなく、個別の生成やエンドユーザーによる確認ができないような結果をもたらす。

医者は自分で結果の解釈をするのではなく、治療に必要な IVDMIA の結果の解釈を検査開発者から得る必要がある。

・記載項目

510（k)、PMA の分類についての記載であり、ガイドラインとして参考になる記述は少ない。反響として、未だ定義が不明確であるという意見がある。

【乳がん予後予測ガイドライン】発行日 2007 年 5 月 9 日

・文書名

Guidance for Industry and FDA Staff

Class II Special Controls Guidance Document: Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis

産業界及び FDA 職員向けガイダンス

クラス II特別規制ガイダンス文書：乳がんの予後の為の遺伝子発現プロファイリング試験システム

・概要

乳がんの予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムをクラスⅡ（特別規制）へ分類することを裏付けるための特別規制として作成されたものである。遺伝子発現プロファイリング試験システムとは、同義遺伝子の RNA 発現水準を測定し、この情報を統合して、従前に診断された乳がんの予後の支援となるシグネチャー（パターン又は指標）を得るための機器を指す。診断、あるいは治療法に対する応答の予測や検出、あるいは患者にとって最適な治療法の選定を意図するものではない。

市販前届出及びラベリングに関する製造者向けの勧告を提示しており、遺伝子発現マイクロアレイ評価における検体及び RNA の量と質、ハイブリダイゼーション反応時の工程管理、試薬の管理、再現性の評価等、マイクロアレイ反応全体の工程保証について記載されている。

・記載項目

適用範囲、健康へのリスク、機器の説明（使用目的、試験方法、試験アルゴリズム、試験結果）、性能特性（分析前因子、品質管理、分析性能、臨床的妥当性確認）、ソフトウェア、ラベリングについて記載されている。

試験方法；機器で用いる方法論について詳細に記載することが求められており、例えば、試験プラットフォーム、アッセイ要素、ハイブリダイゼーションの条件・指標、品質管理に関するパラメータ、キャリーオーバーの可能性の評価法、アッセイ制御因子（ハイブリダイゼーションの飽和水準など）等の記載がある。マイクロアレイに関しては、プローブの識別情報、特異性、正規化に使用される遺伝子、交差ハイブリダイゼーションの可能性、交差汚染の防止に関する内容、また前処理工程については、試料採取及び取扱方法や RNA 抽出方法、完全性確保のための方法、データ解析においては測定範囲、予後結果に至るまでの計算処理過程の記載が求められている。

試験アルゴリズム；成績尺度（独立的臨床データセットに用いる内部的妥当性確認及び外部的妥当性確認）及びそれらの取得方法に関する詳細な記述を求めている。

品質管理 ；管理対策においては、1) 試料/生検の質、2) RNA の質、3) 工程の品質に関する情報を提供すべきである。工程品質管理対策は、RNA ラベリング、増幅、ハイブリダイゼーション、スキャニング及び正規化を含む工程全体。

試料/生検 ；検体量の最低基準、標本中の腫瘍細胞の割合の最低基準、 RNA の質の仕様（A260/A280、28S/18S、RNA の完全性の測定）、 RNA 濃度の下限と上限等の記載を求めている。

特異性/干渉； プローブの交互汚染の防止、プローブの特異性、非特異的ハイブリダイゼーション及び交差ハイブリダイゼーションの可能性の評価の必要性に言及している。

【PGx データ提出ガイドライン】発行日 2007 年 8 月

・文書名

Guidance for Industry

Pharmacogenomic Data Submissions— Companion Guidance

産業界向けガイダンス

ファーマコジェノミックデータ提出に関して

・概要

新薬開発における DNA マイクロアレイを用いた臨床データ提出を念頭においたガイドラインで、その目的は診断用途ではなく、発現データの差異を評価することである。RNA の抽出から測定、発現量評価、遺伝子型データとの関係性、データ提出形式が記載されている。また、外部標準物質をスパイクインすること、検定に用いる標準 RNA の入手法等 MAQC の結果を反映している点が特徴である。

・記載項目

マイクロアレイによる遺伝子発現解析に関する項目として、RNA 抽出・取扱、標識反応、ハイブリダイゼーション反応、蛍光検出機のセッティング、発現遺伝子の差異検出、差の解釈に関して規定されている。

サンプル前処理；検体として、血液と組織・細胞とに分けて採取・保存・輸送に関する品質管理について記載されている。RNA 抽出時の試薬や器具の品質、RNA 安定化剤、バッチ処理サイズ等についても詳細に記載されている。

ハイブリダイゼーション；ERCC(External RNA Controls Consortium)と MAQC(MicroArray Quality Control Consortium)の結果を受けて、外部標準物質をスパイクインすること、標準 RNA として MAQC で用いられた二種類のサンプルを再現性評価の検定に用いることを規定している。

蛍光検出器；技術的な差異を軽減するために、キャリブレーション法や色素とシグナルとの関係性についてのデータを求めている。

検定試験；検定に用いる標準 RNA として、MAQC プロジェクトで再現性評価に用いられた市販のサンプルを使用することが推奨されている。

【遺伝子型検定用 DNA チップ】発行日　2007 年 5 月

・文書名

経済産業省

テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）開発ガイドライン　2007

―遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して―

・概要

ジェノタイピング検定に関するガイドラインで、測定装置、評価法、標準化の 3 項目について記載されている。装置及びソフトウェアに関する詳細な記述が特徴である。

・記載項目

【測定装置】

原理と構造、方法、特異性、感度、ダイナミックレンジ、再現性、必要とするサンプル・検体、その前処理・保存等、試薬、ソフトウェア、データ処理、品質管理について記載されている。

ソフトウェア；装置のソフトウェア構成、機能、関係性について検討する。ユーザが直接操作する部分、機器を制御する部分、データの解析を行う部分、データの管理を行う部分等について分けて

記述する。

データ処理；取得したデータは、トレーサビリティの観点から、検査日時、検体 ID、DNA チップ及び試薬ロット、検査プロトコール、測定装置の対応が付けられるよう、データ管理されていることが好ましい。

品質管理； DNA チップの保存方法、保存期間、安定性など、DNA チップの品質に関わる基本情報、チップに固定する DNA プローブの品質管理についての検討。装置校正方法、頻度など検査装置の品質管理に関すること。

【評価法】

評価項目、塩基配列決定法との比較、データ解析、解析ソフトについて、有意性の検定、比較試験・臨床評価試験、臨床的実効性、データ管理について、安全性についての記載されている。

塩基配列決定法との比較；原則として目的遺伝子を PCR 法により増幅し、PCR 属副産物から直接サイクルシーケンス法により塩基配列を決定する方法（ダイレクトシーケンス）により行うことを推奨している。両者の一致率を遺伝子型毎に検討することが望ましい。

【標準物質】

SNP 解析データの信頼性向上を目的として、特性の異なる様々なアレイ技術の精密性評価・正確性評価・結果表示のためのアルゴリズム検討（一次標準品）や、該開発品製造時のトレーサビリティの確認やルーチン検査における精度管理（二次標準物質）にも適用可能な性能が求められるとされている。

外部参照物質として、CDC の Genetic Testing Reference Material Coordination Program における reference material として確立された細胞株を用いることが記載されている。

【遺伝子型判定用 DNA チップ】発行日　2008 年 4 月 4 日

・文書名

厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標

・概要

DNA チップは専用の測定・解析装置とともに使用され、物理的ないし生化学的な測定値を直接提供する従来の体外診断装置と異なり、他項目にわたる複数の測定値をアルゴリズムに基づいて解析し、医療情報して提供することが特徴である。

DNA チップはクラスⅢの体外診断用医薬品、専用の測定・解析装置はクラスⅠの医療機器として扱われる。

解析対象は、ヒトの遺伝子多型や変異解析、又は病原微生物の遺伝子型を判定するものがあるが、ガイドラインでは、遺伝子型が正確に判定されることを確認するために必要な事項をまとめ、製造販売業者による申請の準備と（独）医薬品医療機器総合機構による審査の迅速化に役立てることを目的としている。

・記載項目

評価に当たって留意すべき事項として、（１）品目の概要に関する事項、（２）仕様及び安定性に関する事項、（３）性能に関する事項、（４）リスク分析に関する事項の 4 項目からなる。

【品目の概要に関する事項】

測定対象とその遺伝子型を説明し、臨床的意義や測定原理、プライマーやプローブ等の塩基配列とその配列を選択した妥当性を説明する。また、DNA チップ構成を説明し、搭載される対照物質とその妥当性を説明する。アッセイ条件やソフトウェアについても記載し、解析アルゴリズムの妥当性、ソフトウェアの動作に関するバリデーション方法も示すことを求めている。

【仕様及び安定性に関する事項】

品質管理の方法、感度、特異性、測定範囲、測定装置の較正、安定性に関する資料の提示を規定している。

品質管理；固定したプローブとデザインした塩基配列の同一性を実測データで示すこと、感度、正確性及び同時再現性を保証する標準試験を行うこと。

感度、特異性、測定範囲；一定のゲノムコピー数を含む試料を希釈して測定し、検出限界を示すこと。定性的検出限界と定量的検出限界を明らかにしておくこと。検体の遺伝子型を判定できる最小検体量を示し、直線性を保つ範囲について示すこと。

測定装置の較正；較正用 DNA チップを用いること。または、陽性及び陰性較正用試料を用いた測定値の評価等によって動作確認をとる方法を示すこと。

安定性；チップの保存条件と有効期限を設定し、その妥当性を説明すること。

【性能に関する事項】

遺伝子型判定の精度、対照試料、再現性・頑健性、コンタミネーション対策・データの取り違え対策、検体の調整に関する項目が記載されている。

遺伝子型判定の精度；検出対象となるすべての遺伝子型の検出データを示すことが望ましい。出現頻度の低い遺伝子型には、遺伝子工学技術を使って作成した疑似検体でも可。DNA シーケンサーにより得られた結果との一致で確認する。

コンタミネーション対策；コンタミネーションによる誤判定の可能性とそれらを排除する方策を示すこと。キャリーオーバーを否定する試験を実施し、コンタミネーション対策の妥当性を示すこと。バーコード等を使ったデータ管理システムの必要性。

【リスク分析に関する事項】

リスク分析を行い添付文書にて注意を喚起すること。別の手法による判定結果の確認方法を提示すること。

【遺伝形質の分子遺伝学的検査の為の GLP】発行日　2009 年 6 月 12 日

・文書名

OECD

Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Condition

遺伝形質の分子遺伝学的検査の為の GLP

・概要

CLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 Regulations）の項目と内容が、測定前（Preanalytic Phase)、測定（Analytic Phase)、 測定後（Postanalytic Phase）に分けて記載され、さらに、分子遺伝学的検査に必要な追加項目と内容が記載されている。
遺伝子は親から子へと連続性があり変化しないため影響力が大きいこと、遺伝子検査が発展途上のもので、将来解釈が変わり得ることから、かなり厳しい要求が記載されている。
遺伝病の検査に必須とされているものの中には、発現解析には不要と思われる項目も多い。

・記載項目
【測定前；Preanalytic Phase】
テストを選択し、検体を収集する際のエラーが最も多いことから、ラボに対するガイドラインを定めてある。
インフォームドコンセントをとる。
サンプル採取、ラベル、保存、処理、輸送に関する記載に加えて、サンプル受け入れ基準や拒否基準が記されている。
テスト選択や遂行、結果の解釈に必要な情報の管理 についても言及されている。
追加項目として、遺伝子変異情報として、人種、民族、家系情報を最重要視しているが、発現解析では、必ずしも必要ないと思われる。
【測定；Analytic Testing Phase】
検査方法の選択、検査の実行、精度のモニタリングと検証、テスト結果の信頼性でのエラーを防ぐための項目が定められている。
サンプルと分析法の性能保証、品質保証を定め、検定試験の内容について記載されている。
【測定後；Postanalytic Phase】
テストレポート、サンプル保管に関する項目が定められている。発現解析では不要なものも多い。
報告書は医師による判断が必要で、家族や親戚にも情報を提供する。報告書は 25 年以上保存し、その管理も厳重に行う。検体も保管。
ラボの管理責任者や医療コンサルタントは医師又は博士であること、技術責任者は医者か博士取得者である必要がある。
・特徴
あらゆる手続きが網羅されている点が特徴で GLP 基準に則った項目からガイドラインに必要な項目をピックアップする際には参考になる。しかし、具体的内容は DNA が中心で、遺伝子検査が発展途上のもので将来解釈が変わり得ることからかなり厳しい要求が記載されている点が特徴で、発現解析には不要と思われる項目も多い。

【ISO-GMOs (Genetically modified organisms) 検出】
・文書名
ISO/TS 21098 ; Foodstuffs - Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products - General requirements and definitions
ISO 21569 ; Foodstuffs - Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products - Qualitative nucleic acid based methods

ISO 21570 ; Foodstuffs - Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products - Quantitative nucleic acid based methods
ISO 21571 ; Foodstuffs - Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products - Nucleic acid extraction
ISO 24276 ; Foodstuffs - Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products - General requirements and definitions

【マイクロアレイ解析】
・文書名
ISO/NP 16578 ;
General definitions and requirements for microarray detection of specific nucleic acid sequences
DNA マイクロアレイによる特定塩基配列の検出に関する一般的定義及び要求事項

・概要
バイオチップを利用する際の測定基準や、確立された測定方法が存在せず、サンプルの品質管理やプラットフォーム間におけるデータ互換性（比較互換性）、及び構成方法に関する規格化が十分になされていない。そこで、バイオチップを用いた特定核酸配列の検出に関する一般的定義及び要求事項について、ISO(国際標準化機構)に国際規格化の提案を行い、各国の賛同が得られ、本格的に審議が開始されることになった。

・記載項目
LODP(limit of detection for microarray platform) ; 新たに定義した用語。外部標準物質を用いて 95%の信頼性で陽性と判断される DNA/RNA の最低濃度、あるいはコピー数を示し、異なるプラットフォーム間での定性的評価における陽性判定の範囲を明確にしている。

(4) ガイドライン記載事項のまとめ
以下に各ガイドラインに記載されている項目をまとめて記載する。具体的記載のあるものは、表中に記載した。

ガイドライン名				1	2	3	4	5	6
				RT-PCR	経産省	厚労省	Brast C	PGx	OECD
測定前のプロセス	検体採取	インフォームドコンセント				○			○法律で制定
		検体情報	被検者情報						○＋家族
			検体部位		○			○	○
			検体採取日					○	○

		採取と保管	検体 採取量	○ 標準採取量の 90-110%	○		○ 最低基準	○	○
			採取 方法	○	○	○	○	○	○
			検体保管及び輸送	温度・時間・凍結融解の回数		○	○	○	○
			検体 保存	○			○	○	○
	RNA調整	抽出法	工程 保証	○ RNAの最低収量の保証	（DNA）		○ ＋試薬の影響	○	○
			バッチサイズ					○	
			試薬・ 器具					○	
		RNA 収量		○ 収量（A260）			○ RNA濃度	○	
		RNA 品質	純度	○ A260/280			○ A260/ 280	○ A260/ 280	
			完全性	○			○ 28S/18S	○ 28S/ 18S	○（DNA）
			性能の許容範囲	○					○（DNA）
			夾雑物の可能性	○ゲノムDNA量		○			○（DNA）
			検査 方法						○
		保存法			（DNA） 温度・ 期間				
	試薬	安全性・保存性			○		○		
		品質管理方法			○		○		
	標準検体	選定・品質管理					○	○	○
	外部標準	選定・品質管理			○（DNA）				
	増幅工程	選定・品質管理					○		
	標識工程	工程・品質管理						○	
	輸送				○（DNA）				○
検査	検査の選択	参考 文献					○		
	DNAチップ	チップ 構成	基板		○ 仕様・形状・サイズ	○	○		
			プローブ品質		○				
			プローブ交互作用				○		
			プローブ交差汚染				○		
		品質管理方法	製造時検査						○ 製造メーカー
			保存 安定性		○	○	○ 加速試験		
			RNA量の上限・下限				○		○
		サンプル要件	再現性	○（PCR） 10 回以上		○		○	

		精度評価	正確性		○	○			
			精度		○	○		○	
			感度		○				
			ハイブリ条件			○	○ 飽和水準		
		検査の信頼性	特異性		○		○		
			標準物質		○	○		○	
			規格化					○	
			汚染・キャリーオーバー			○	○		
			他方法との比較		○（DNA）塩基配列決定法	○（DNA）塩基配列決定法			
検査	装置	原理			○ 検出原理				
		装置構成			○		○ 内部/外部制御		
		性能	正確性		○	○			
			精度		○	○			
			感度		○	○			
			繰り返し再現性	○ 10回以上 3施設以上	○	○ 複数施設	○ 3施設 以上		○
			正常範囲	○ 安定要因・不安定要因	○	○ カットオフ値	○ カットオフ値	○ ダイナミックレンジ	○
			較正方法	○ 詳細に規程	○	○	○	○	○
			較正用標準物質		○	○	○	○ 濃度評価用	○
			較正頻度		○				○ 検査毎
	ソフトウェア	構成			○ 操作・機器制御・解析・管理				
		内容	計算法・解析法	○	○	○	○ 問題点の特定のための制御を含む		
			妥当性の検証方法		○	○	○		○
			有意性の検定		○（DNA）		○		
		トレーサビリティ	トレーサビリティ		○ データ管理				
検査後の処理	報告書	報告書の記載事項	氏名						○
			検査機関						○
			報告日						○

			検査 日時						○
			検査 結果	○	○		○	○	○+ 医師名
		検査 結果	条件						○
			標準物質でのデータ				○ 3か所以上の臨床試料	○ 棄却域の設定	○
			検査の限界	○				○	○
			参考文献				○		○
			エンドポイント				○		
		専門家へのコンサル							○
		家族への情報提供							○
		結果開示範囲							○
	データ管理	妥当性確認用					○		
		データ形式			○ 生データ	○ バーコード			
		データベース			○ リレーショナルデータベース				
		データ・サンプル保存期間							遺伝子情報は25年以上
		リスク分析			○				
		個人情報保護	患者と家族情報の記機密保持		○				○
		職員の要件	責任者		○ 検査情報の医師による日常的な監視				MD
			医療コンサルタント						MD
			上級 管理職						MD
			オペレーター	○ 有資格者			○ 訓練を受けたもの		
		検査に関する新規情報提供							○

1.2.4 調査結果のまとめ

個別化医療がいよいよ現実のものとなってきた現在、疾病の解明や創薬といった領域で、遺伝子レベルでの作用機序の解明は益々重要になってきている。疾病と健常との差異を遺伝子発現の差として解析したり、対象者の遺伝子型を判定して投薬前に薬効や副作用を予測して的確な量を服用することは、将来、日常的な行為になっていくと予想される。そのような中で、分子標的薬やコンパニオン診断薬の開発は今後加速されるものと思われる。

今回の調査では、国内メーカーへのヒアリング、ガイドラインに関する既存資料及び米国ガイドライン関連活動の調査、対象疾患及びゲノムバイオマーカーに関する調査、さらに今後の発現解析動向に関する調査を行った。

ヒアリングは JMAC（非特定営利活動法人バイオチップコンソーシアム）会員企業である DNA

チップメーカーを中心に行い、開発状況及び遺伝子発現解析チップに対する考えを調査した。その結果、多くの企業が発現解析チップに多大な関心を抱いてはいるものの、実際に開発中の企業は 2 社であり、タイピングチップと比較して高いハードルを感じていること、そして、世界で通用する指標としてのガイドライン策定に大きな期待を寄せていることが明らかになった。

ガイドライン調査は、MAQC や SPIDIA のようなコンソーシアムの論文や報告書、並びに米国の RT-PCR 用前処理、IVDMIA、乳がん予後予測、PGx 等に関するガイドライン、日本では、経済産業省あるいは厚生労働省による遺伝子型判定に関するガイドライン、そして、OECD の遺伝形質の分子遺伝学的検査のための GLP 等を中心に内容を検討した。遺伝子検査全体の項目を網羅しているのは OECD による GLP であり、検査前の手続きから検査後の報告書に至るまで詳細に規定されている。しかし、内容は遺伝子（DNA）検査に関するものが多く、そのため将来に亘って厳しく情報を管理する必要性を表現した規定が多く、発現解析では不要なものも多々見られた。マイクロアレイを用いた発現解析に関係するガイドラインは MAQC 及び米国 FDA による乳がん予後予測ガイドライン、及び PGx ガイドラインであった。前処理に関しては RT-PCR のものも参考になると思われる。また、装置やソフトウェアに関する較正・検定に関しては、日本のガイドラインに良くまとめられていた。

今後、発現解析チップは一定範囲の項目数を必要とする検査に使われていくと考えられる。その用途は癌が有力であるが、それ以外に特定の領域が注目されているという状況ではないようである。現在 FDA に承認されているチップはまだ数が少ないが、医療機器開発ガイドラインが策定されることにより、未承認チップを始めとする多くの DNA チップが実用化に向けて動き出すだろう。

1.3 テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）に関する最新動向

1.3.1 話題提供(1)

演題：「個別化医療と RNA チェック」について

株式会社 DNA チップ研究所　代表取締役社長　的場　亮　様

（第 1 回開発ワーキンググループ委員会：平成 22 年 10 月 4 日）

・DNA チップを使った診断キットの開発のための基礎的な研究について説明。
・RNA チェックの例として、MammaPrint、大腸がんの予後予測、関節リウマチの生物学的製剤の薬剤感受性。健康モニタリング（残業疲労、免疫年齢、うつ病）の研究を紹介。
・将来はデータに基づき健康指導を行うようなツールを開発していきたい。

【質疑応答】

Q:MammaPrint について、DNA チップ研究所は仲介をするが、セントラルラボ、臨床情報の蓄積、データベースは外国にあるのか。　⇒　A:臨床情報などは研究機関で集めるのが主である。

Q:前のデータとのノーマライズはどのようにするのか。　⇒　A:ガウシアン分布のクアンタイルノーマライゼーションを行う。300 以上の症例の分布を使う。

Q:検体のヘテロジェナイティは問題にならないか。　⇒　A:6 割以上あるサンプルを使う。

Q:MammaPrint は日本で薬事申請する予定はあるのか。　　⇒　A:申請をしないかという働き掛けはしている。
Q:判別の結果の人種差はどうか。　　⇒　A:今年出た論文によると negative predictive value は人種間で 100%同じ。positive と negative の予測の比率は違う。Negative については日本人にも使えるのではないか。

話題提供(2)
演題：「がんワクチンゲノミックスに基づくがんワクチン適格性予測診断キット、及びがんワクチン副作用診断キットの研究開発」について　　九州大学大学院　教授　久原　哲　様
（第 2 回開発ワーキンググループ委員会：平成 22 年 11 月 29 日）

・がんペプチドワクチン療法に関する適合性の予測診断キットの研究。久留米大学のテーラーメイドがんワクチン療法では、効果が出る人と出ない人と明確に分かれる。効果が出る人は 10 数%から 20%。がんのワクチン療法自体が第 3 のがん療法として注目されている。抗がん剤のようにがんを直接叩くわけではなくて、免疫を増強してがんを叩く。予測キットを開発して効果のある方に対して療法を行う。もう 1 つは副作用の診断キット。
・久留米大学の保存血液サンプル（164 人）を解析。診断用マーカーを今ピックアップするところ。マーカーについては特許を取る。単核球の mRNA を調製して、マーカーを選ぶために Good responder、Poor responder についてイルミナマイクロアレイでプロファイルを取る。ワクチン療法の前よりも後のほうのエクスプレッションプロファイルがきれいにでる。70 の遺伝子がうまく分かれそう。Pre と Post で両方出てくるような遺伝子群もある。
・Poor responder と Good responder をうまく分ける遺伝子が 8 個ある。テストサンプルが 37 トレーニングセットあり、Poor のサンプルを Poor と Prediction するのが 100%、Good responder を予測するのは 78%程度。
・900 日生存者が少ないので Good responder のテストはまだ不十分。700～900 日ぐらいの responders がどれくらい分かれるかが試されるところ。
・将来的には診断キットを開発する。ガイドラインに注目している。3～4 年目ぐらいまでにパフォーマンスをしっかり出して、体外診断薬としての申請等を考える。

【質疑応答】
【遺伝子セットについて】
Q:Responder と Nonresponder は治療に対するレスポンスの違いなのか、患者の個性の違いなのか。
　⇒　A:そこは問題。患者が免疫が非常に強くて治療しなくても長生きするかもしれない。Pre の部分でどういう遺伝子が活性化されているかを見て、治療効果があるかどうか、治療しなくてもいけるかどうか判断が必要である。
　ワクチンに対するレスポンスを見分ける根拠が薄い。Pre のプロファイルを症状と対応させながら見ていけば、特徴的な Pre のプロファイルが見えてくるのかもしれない。患者は、ホルモン療法、放射線、抗がん剤のあと再発後にワクチン治療に回ってくる。相当バイアスのかかった中で免疫関係の遺伝子を見ることになる。

【検体に関して】

〇ロングサバイバーはデータがあまり揃っていない。500～600 日以下の人は 100 人前後。ロングサバイバーは 10 数%から 20%。

〇がんの免疫療法の場合、うまくいっているケースはほとんどが他の治療を併用していない場合である。いろいろなものを叩いてしまうと、プロファイルがよくわからなくなってしまって、効果の判定が出ない。

【症例数に関して】

〇申請までにどれくらい症例を集めるかという目標について、統計的に信頼のある結果が出せるかどうは、検体数、その取扱い、測定方法などによる。それがガイドライン策定の意義がある。検体数が少ない場合の取扱いが重要である。

〇本ガイドラインは診断に有効かどうかを規定するものではない。例えば Oncotype DX は、数百検体で論文が出て、製品として世に出て、いろいろな先生が使って広く使われるようになった。

〇最初の 100 人程度のものは出して、さらに承認してもらうか、検査室として承認してもらうか。アメリカのクリアラボの仕組みを日本でも取り入れないと先進的な検査は無理である。

〇このガイドラインでエビデンスをもって「こういうふうにした方がいいんではないですか。」と言うことは、ガイドラインを持って薬事申請や相談に行けるということ。サンプル数を出すことは非常に難しい。企業は効能・効果に相当する用途、装置の性能も含めて示し、非臨床のデータ、臨床のデータで証明する。サンプル数はその証明に足りるだけ、あるいは結果が統計的に有効である数で、何例以上とはいわない。

1.3.2 MAQC-II 報告

MAQC-II 報告の説明（第 1 回開発ワーキンググループ委員会：平成 22 年 10 月 4 日）

開発ガイドライン事務局　木山　亮一

（MAQC-Ⅱの報告の概要）

・MAQC-Ⅱの概要：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲで、現在はⅢが進められている。Ⅰは「Nature Biothchnology」の 2006 年 9 月号で特集されており、基本的に Quality Control tool の提供。実験手順上の失敗を回避するために対象のデータセット、RNA サンプルを提供する、プラットフォームの比較、ほかの方法との比較をすることで、解析の基本的な標準化が狙い。

・Ⅱは、「Nature Biotechnology」「Pharmacogenomics Journal」の 2 誌に論文が掲載。目標は、予測モデルの検証のために、いろいろなアルゴリズム、統計解析法を検討して、DNA チップの使い方について、ベストプラクティスでコンセンサスを得ること。

・「Nature Biotechnology」8 月号：「マイクロアレイに基づく予測モデルを開発および評価する一般的方法に関する第二次マイクロアレイ品質管理(MAQC-Ⅱ)研究」で、36 の解析チームが参加して検証した結果の概要。

詳しいデータは、「Pharmacogenomics Journal」。

・「Pharmacogenomics Journal」：前半が遺伝子発現解析のための予測モデル及びデータ解析の開発と予測効果の検証で、後半は、遺伝子型判定のためのゲノム相関解析用アルゴリズムの検討。

・MAQC-Ⅱでは、ティシューのサンプルがあって、それをDNAチップで解析し、そのあとにClassifierで項目をプレディクションして最終的に診断にもっていく。
・MAQC-Ⅰでは、マイクロアレイについて品質管理、手順などで、問題の起こらない手順などを開発した。
今回は予測判定の点について、詳しくいくつかに分けて、例えばバッチエフェクトを除くためにどうするか、データをノーマライズするアルゴリズム、バリデーション法などについて検討する。
・MAQC-Ⅱのデザイン：マイクロアレイのデータセットの結果が 6 種類。評価項目は、発がん、毒性、ネクローシス、治療効果、生存率といった評価項目が 13 個。データセットは、ヒトだけではなく、齧歯類の肺毒あるいは肝毒性、ヒトの乳がん、多発性骨髄腫、Multiple Myeloma、Neuroblastoma。
・評価内容：先ほど AUC を紹介しましたが、ほかには MCC、アキュラシー、センシティビティといった、統計的に評価。トレーニングデータセットと、バリデーションデータセットの 2 つに分けて、トレーニングでモデルを作って、バリデーションで評価する。
・評価内容：MCC は Matthews Correlation Coefficient で、相関係数による評価。
・データセットの入替え：トレーニングとバリデーションを入れ替えて、バリデーションでトレーニングをして、トレーニングでバリデーション。チームごとに結果のスコアを相関解析で並べると、必ずしも中間のラインに乗るわけでもない。つまり、解析チームの影響が大きい。
・まとめ：36 のデータ解析チームが 13 の評価項目について、3 つのデータセットを用いて、3 万以上のモデルを作成した。解析結果は、モデルの予測はエンドポイントに依存する度合いが大きい。何を評価するかによって、モデルがきちんと働くかどうかが違う。データ解析チームによる影響が大きい。経験のあるチームが大学院生のチームより良い結果を示した。内部検定のステップが巧くいくと、外部検定の結果と高い一致を示した。つまり、トレーニングできちんとモデルを作りなさいということ。1 つのデータセットに対して同様な予測結果を示す複数のモデルがある、つまり 1 つの診断には 1 つの遺伝子セットとは限らなくて、ほかの遺伝子のセットでも同じような診断ができるという意味。それから、アルゴリズムが良いよりモデルが良い方がよい、遺伝子のセットをきちんと選ぶ方が良いということ。
・以上、推奨するモデル作成の手順を示した。あくまでも、DNA チップを使った、診断のための標準的な推奨する方法である。

1.3.3 動向調査

演題：「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況調査最終報告」について
バイオチップコンソーシアム（JMAC）　中江　裕樹　様
（第 3 回開発ワーキンググループ委員会：平成 23 年 2 月 14 日）

・動向調査の概要：国内チップメーカーの診断用発現解析 DNA チップの開発現状を調査。既存資料及び Web による米国のガイドライン関連調査、ヒアリング、対象疾患及びゲノムバイオマーカーに関する調査。
・発現解析用チップは、FDA 承認チップがあるが、日本ではまだ承認されていない（MammaPrint

と Pathwork Tissue of Origin test）。

・Laboratory Development Test：検査所やクリアラボ（米国）が独自に診断薬を開発して検査。チップあるいは RT-PCR が使われている。DTC（Direct To Consumer test）は、コンシューマーから Web を通じて申込み、サンプルを郵送し結果を返す。チップが使われる場合がある（国内外）。ガイドラインで検査結果の妥当性の確保が大切である。

・Oncotype DX：21 種類の遺伝子の発現解析。RT-PCR で行われるテスト。

・Pathwork：アフィメトリックスチップで 15 の原発不明がんのクラス分け（FDA 承認）。

・マーカー：FDA は Known Valid Biomarkers と Probable Valid Biomarkers と Exploratory Biomarkers の 3 つに分けている。遺伝子発現用の Biomarkers はあまりない。CYP2C9 とか CYP2C19 などの薬剤代謝酵素が Valid Biomarkers として認定。Valid Biomarkers はほぼ単品で、遺伝子の mutation が直接薬剤の薬効ないし毒性に関与する。

・ガイドラインの活動：SPIDIA、 MAQC-Ⅰ、Ⅱ。FDA ガイドライン（Multivariate Index Assay を用いた IVD のためのガイドライン。PGx の Data Submission ガイドラインなど）。DNA チップ開発ガイドライン（2007 年）。OECD の分子遺伝学的検査のための GLP（2009 年）。

・ISO : Microarray 解析に関する General definition と minimum requirement 案を提出。ISO は CEN（ヨーロッパの標準化団体）で議論したことを受け入れる。

・MAQC プロジェクト： MAQC-Ⅰでそれぞれのプラットホームの妥当性を示した MAQC-Ⅱはアルゴリズムを含めて診断の精度を議論。MAQC-Ⅲは次世代シーケンサーの標準化。

・FDA ガイドライン：前処理のガイドライン（RNA の採取、RNA の安定性、機器の安定性に関するガイドライン）。乳がんの予後予測のガイドライン（遺伝子発現プロファイリングにより 1 つの結論を導き出すための工程保証、品質の管理や試料作製、特異性やプローブの交互汚染の防止など）。IVDMIA（510(K)か PMA かを議論）。日本のガイドライン。PGx Data Submissions-Guideline（サンプルの前処理、蛍光検出器など。ERCC の標準物質をスパイクインしてデータの妥当性を判断）。OECD の GLP（Heritable Disease and Condition）。ISO（食品検査の分野で、バイオチップコンソーシアムから規格を提案。11 月 19 日 NP 承認。経済産業省から報告、農林水産省系団体から発表、『化学工業日報』で記事掲載）。

・ガイドラインがカバーする検査のステップ：SPIDIA（サンプルから DNA も含めた RNA まで）。アメリカ（MAQC でチップの測定からデータ解析まで）。IVDMIA。OECD（遺伝的な疾患に関する測定系の GLP。ISO（食品検査に関して測定までをカバー）。

・企業ヒアリング：チップを開発中か、医療機器の申請を考えているか、ガイドラインに対する評価。

・現在のチップの開発状況：国内ではあまり医療用はない。千葉がんセンターのニューロブラストーマ、東医歯大の CGH Array。LDT としてサービス提供。チップの医療用展開は日本でも内々には始まっている。ガイドライン化に関しては決して早すぎるものではない。

・医療機器としての申請：測定機器に関してはクラスⅠなので、チップメーカーも主に医療分野は視野に入れている。実際の時期に関しては不明だが、医療機器に関して内々に開発が進んでいる。困っているのは、認可までのタイムスパンが読めない（長い）こと、2,000 点はきついこと。

・Oncotype DX : 実際は予想以上に出ている。遺伝子発現の検査に取り込まれていくのではないか。

・ヒアリングのまとめ：発現解析チップは定量性が求められるので開発が難しい。しかし各社は興

味を持っていて、医療用のチップを開発・検討を行っている。前例がないので、認可へのスケジュールが立てにくく、ガイドラインには非常に期待している。審査の迅速化に期待。

・発現解析チップの今後：診断と研究の間のギャップ。遺伝子発現レベルで妥当性が確認できれば、分子標的薬の検査手段として必要になってくるだろう。

・遺伝子発現関係で論文として提出されている診断薬の調査：検索語「Microarray Analysis」、「Gene Expression」、「Diagnosis」が入っていて、「human」で過去 3 年間の英語文献を検索。「neoplasia」を含むものが 307 件で、300 件が癌に関係。「neoplasia」を取ると 509 件あり、約 6 割が癌の診断を対象とした論文。他の 200 件はほとんどが免疫系。いろいろな癌に対して遺伝子発現解析による診断が有効かどうか議論している。

・FDA は次に何を狙っているか：安全性検査用のチップもガイドラインの対象とする可能性。Expression Biomarkers はプロジェクトがあり、議論が進められている。癌の薬効だけではなくて、全般的な薬の副作用に関して遺伝子発現プロファイリングが有効ではないか。

・遺伝子検査手法：IVDMIA の 100 個ぐらいのケースはバイオチップがコスト的にも良い。それ以下の例えば Oncotype DX になると、qPCR。100 個超えて網羅的にタイピングをする場合は次世代シーケンサー。1 人の患者が払える金額、あるいは保険で払える金額と、対象となる遺伝子の個数によって手法が選択されてくる。

・まとめ：調査概要に関してはガイドラインとヒアリングと Genome Biomarkers に関する調査。FDA 承認チップは 2 つで、例えば Laboratory Development Test とか、Direct to Consumer のテストケースで使われている。ガイドラインに関しては、地域別に調査活動をまとめた。ヒアリングによると、医療用のバイオチップ開発はなくはない。発現解析の応用は、癌が主流だが、それ以外の領域でも幅広い研究が行われていた。

【質疑応答】

Q:IVDA の業界団体が厚生労働省に出した審査期間の短縮の要望書に対するレスポンスは？

⇒ A:レスポンスはない。

Q:保険の 2,000 点問題は今後変わりそうな感じか。それとも保険適用なしで進むのか。

⇒ A：明確な答えを持っている人は少ない。例外はあるがほぼ全部 2,000 点なので、保険適用を出していいかどうかは慎重になる。超えないとメーカーは困る。保険点数を取らない方法（LDT）を考えている企業もある。LDT は衛生検査所が自分の所で作ったキットで診断結果を返すタイプの検査で、検査所が地域の保健所に認定されれば、一応可能である。

Q:日本でもクリアタイプの検査所ができて、そこで検査が行われるのか。

⇒ A:LDT は市販しないので原価が抑えられて、2,000 点でもペイできるケースもある。

Q:Web で注文するというのはどういう形か。

⇒ A:スワブなどを送る。検査自体の妥当性と結果に対する妥当性に疑問がある。Direct to Consumer Test は検査所の認定もないので、検査が正しいか保証はない。

Q:食品で JMAC が ISO に提案しているが、医療用に持っていくストラテジーは？

⇒ A:ISO の食品は TC34。医療用の臨床検査は TC212。アメリカから「FGED」（マイアミフォーマットを決めた団体）とのリエゾンの要請が来た。どこの会議で認められた規格であっても、いろいろな分野で統合して使えるような仕組みをつくるのが ISO の思想である。

Q:遺伝子検査の市場規模は？

⇒　A:ファーマコゲノミックスと感染症では、ファーマコゲノミックスの方は全市場の 5%ぐらい。9 割の感染症のうち、LDT がかなり大きな部分を占めている。

Q:LDT で検査する項目は体外診断薬としての認可は要らないのか？

⇒　A:要らない。日本ではクリアはないが、アメリカではクリア。クリアはいわゆる LDT で、FDA はかなり厳しく接している。510(K)は取って欲しいというレターが送られている。

Q:食品のチップというのは具体的に？

⇒　A:カビの種類を検査するチップ。食品の品質検査の市販チップはない。

1.4 米国 FDA による DNA チップに関する規制

(1) 米国 FDA によるガイダンス、コンセプトペーパーの例

第 1 回開発ワーキンググループ委員会の資料（平成 22 年 10 月 4 日）として、FDA が公表した以下のクラス II 特別規制ガイダンス文書を翻訳して配付した。

クラス II 特別規制ガイダンス文書 :「乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム」文書発行日 : 2007 年 5 月 9 日

本書に関する質問については、Reena Philip へ問い合わせのこと。（電話 : 240-276-1286、電子メール : reena.philip@fda.hhs.gov）

米国保健福祉省食品医薬品局医療機器放射線衛生センター

免疫学・血液学用機器部体外診断用機器評価・安全事務所

前書き

書面による意見や提言は、当局の検討材料としていつでも、Division of Dockets Management, Food and Drug Administration（食品医薬品局案件管理部）, 5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD, 20852 宛に提出してよい。或いは、http://www.fda.gov/dockets/ecomments 宛に電子媒体にて意見を寄せていただいても構わない。意見は全て、案件整理番号 2007D-0137 として特定願う。寄せられた意見については、当該文書が次に改正又は更新されるまで、当局による決定が下されない場合がある。

複本

複本は、http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1627.pdf にてインターネット経由で入手可能である。また dsmica@fda.hhs.gov 宛に電子メールにてガイダンスの電子コピーを請求する、若しくは 240-276-3151 宛にファクシミリにてハードコピーの送付を請求してもよい。請求の際は、文書番号 1627 として請求対象のガイダンスを特定願う。

目次

1. 序文
2. 背景
3. 適用範囲

4. 健康へのリスク
5. 機器の説明
   使用目的
   試験方法
   試験アルゴリズム
   試験結果
6. 性能特性
   分析前因子
   品質管理
   分析性能
   臨床的妥当性確認
7. ソフトウェア
8. ラベリング

（本文）

産業界及び FDA 職員向けガイダンス

クラス II 特別規制ガイダンス文書：乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム

本ガイダンスは、この主題に関する食品医薬品局（FDA）の現在の考えを示すものである。これは何人のための権利、或いは何人に対する権利も創出又は付与するものではなく、また FDA 或いは一般市民に義務を負わせる働きを有するものでもない。ある代替的アプローチが、適用可能な制定法や規制の要件を満たすものであれば、それを利用してもよい。代替的アプローチについて議論を希望する場合、本ガイダンスの履行に責任を負う FDA 職員へ連絡されたい。適切な FDA 職員を特定できない場合、このガイダンスのタイトル頁に記載の電話番号へ問い合わせのこと。

1. 序文

本ガイダンス文書は、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムをクラス II（特別規制）へ分類することを裏付けるための特別規制として作成された。乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムとは、同義遺伝子の RNA 発現水準を測定し、そしてこの情報を統合して、従前に診断された乳癌の予後の支援となるシグネチャー（パターン又は分類子又は指標）を得るための機器を指す。

本ガイダンスでは、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムの市販前届出及びラベリングに関する、製造者向けの勧告を提示する。本書に記載の勧告は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）や遺伝子発現マイクロアレイなど、癌の予後に利用される RNA アッセイに適用可能である。乳癌の予後のための遺伝子発現試験システムにおいては、医師が臨床病理学的因子と併せて癌の再発（遠隔転移など）リスクを評価する際に予後マーカーとして利用できる結果を得るための測定に適用される。

この種の予後試験は、生物学的特徴（例：特定の疾患進行段階に達した 50 歳以上の女性）、或いは以前から定義されている処置（例：術後補助治療を受けていない女性）など、予め定義された一連の特性が似通った患者について、

試験結果が転帰の変動の説明となる類の試験である。
乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムは、診断、或いは治療法に対する応答の予測や検出、或いは患者にとって最適な治療法の選定を意図するものではない。本ガイダンスでは、予測マーカーは取り上げない。これは予後マーカーと明確に区別され、何故なら予測マーカーは治療法に対する応答を予測するものだからである。[1]

本ガイダンスは、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムの分類を公表する Federal Register（連邦広報）での通知と併せて発行される。乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム向けの 510(k)市販前届出を提出する企業は、この特別規制ガイダンスで対象とされる問題点への対応を要することとなる。ただし、係る企業は自社の機器がガイダンスの要件を満たす旨を提示する、或いは別な方法で安全性及び実効性の保証に相当するものを提供するだけでよい。

FDA のガイダンス文書は、本ガイダンスを含め、法的強制力のある責任を規定するものではない。むしろ、ガイダンス文書はある主題に関する当局の現在の考えを記述するものであり、特定の規制要件或いは法的要件に言及していない限り、単に勧告と見なすべきである。当局のガイダンスにおいて、should（～すべきである）という語句の使用は、何らかの提言或いは勧告ではあっても要求事項ではないことを意味する。

最も負担の少ないアプローチ

本ガイダンス文書で特定される問題点は、機器が市販可能となる前に対処すべきであると当方が考えるものに相当する。ガイダンスの作成に当たり、当方は当局の意思決定に対する関連の法定基準を入念に検討した。また当方は、ガイダンスの遵守及び当方が特定した問題点への対処を試みる際に貴殿が負うと思われる負担についても検討した。当方としては、ガイダンス文書において提示される問題点に対処するための、最も負担の少ないアプローチを検討したと考える。しかし、問題点に対処するための、さらに負担の少ない方法があると考えるならば、「最も負担の少ない問題解決のためのアプローチ案」の文書に概要が記されている手順に従うべきである。この文書は当センターのウェブページ、http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html より入手可能である。

2. 背景

FDA は、特別規制は、一般的な規制と併用した場合、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムの安全性と実効性を合理的に保証するに足る、十分なものとなるであろうと考える。この一般的な型の機器の市販を意図する製造者は、以下の事項を行うべきである：（1）21 CFR 807 のサブパート E に記載の市販前届出要件を含め、連邦食品・医薬品・化粧品法（以下、「当該法」という）の一般的規制に従うこと、（2）本ガイダンスで特定される、当該機器に関連する特有の健康上のリスクに対処すること、及び（3）機器の市販に先立ち、実質的同等性判定を FDA から取得すること。
本ガイダンス文書では、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム向けの分類規定及び製品コードを特定する（第 3 節「適用範囲」参照）。加えて、本ガイダンス文書の他の節では健康へのリスクを特定し、諸対策について記述するが、その対策は、製造者がそれに従い、一般的規制と併用されれば、乳癌の予後のための遺

伝子発現プロファイリング試験システムに伴うリスクに概ね対処し、また時宜に適う市販前届出（510(k)）の審査及び認可に結び付くことになる。本書は、市販前届出の提出書類における特定の内容要件に関する FDA の文書を補完するものである。また 21 CFR 807.87 及びその他、この主題に関する「市販前届出：510(k)」等の FDA 文書も参照すべきである。係る文書は http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/314.html より入手可能である。

市販前届出 510(k)には、FDA へ提出可能なものとして通常版、特別版及び簡易版の 3 種類がある。特別版及び簡易版の 510(k)方式は、510(k)の審査過程の合理化に役立つよう考案されたもので、「新 510(k)パラダイム - 市販前届出における実質的同等性の立証。最終ガイダンス」（http://www.fda.gov/cdrh/ode/parad510.html）に説明が掲載されている。簡易版 510(k)は、FDA 公認の合意規格、特別規制、又は FDA ガイダンス文書を信頼することにより、510(k)に記載のデータの審査を簡略化する手段を提供すると共に、新しい機器の実質的同等性を実証する負担を最小限に軽減する手段にもなる。簡易版及び通常版の 510(k)の内容及び形式に関するガイダンスは、http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1567.html に掲載されている。また付加的情報については、当該法の第 514(c)(1)(B)節、並びに FDA ガイダンス「実質的同等性の判定における規格の用途」（http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.pdf）も参照のこと。特別版 510(k)は、認可済みの自社製機器の変更を検討している製造者向けに用意されている。特別版 510(k)の作成方法に関する情報は、http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3144.html より入手可能である。

3. 適用範囲

本書の適用範囲は、21 CFR 866.6040 の記述通り、以下の機器に限定される（製品コード NYI）。

21 CFR 866.6040 - 乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムとは、同義遺伝子の RNA 発現水準を測定し、そしてこの情報を統合して、従前に診断された乳癌の予後の支援となるシグネチャー（パターン又は分類子又は指標）を得るための機器を指す。
従来、予後という言葉は、処置を施されていない患者（本書の文脈で言えば、術後補助治療を受けていない患者）を指す。しかしながら、単一の治療法しか受けない女性（例：エストロゲン受容体（ER）陽性となり、タモキシフェンだけで治療を受ける女性）のために、予測される転帰に関する情報を提供することは、乳癌の予後の面で臨床的有用性もあり、本ガイダンスの適用範囲に該当する。

乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムは、臨床多重試験システム用の計装が必要となる可能性のある試験である。臨床多重試験システム用の計装は、21 CFR 862.2570 の規制対象である。係る計装に関するガイダンスは、FDA の「産業界及び FDA 職員向けガイダンス：クラス II 特別規制ガイダンス文書：臨床多重検査システム用計装」[2]に掲載されている。貴殿が扱う乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムに、そのアッセイ向けの臨床多重試験システムが含まれる場合、当該のアッセイ及び計装双方に関する情報を、単一の 510(k)にまとめて提出してよい。計装機器の製造者が計装についてのみ 510(k)を提出することを望む場合、アッセイに関する市販前届出と併せて 510(k)を提出してよい。

4. 健康へのリスク

乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムは、乳癌患者の臨床評価に役立つ予後情報の提供が目的である。この機器が適応症に応じて機能を果たすことができなければ、誤った試験結果に結び付くおそれがある。偽陽性の結果は患者をリスクが高い方の集団に誤って区分することに結び付き、また偽陰性の結果は患者をリスクが低い方の集団に誤って区分することに結び付く。癌再発リスクを誤って区分すると、心理的苦痛を伴う不的確な予後、不正確なカウンセリング、次善的な患者の世話に結び付くおそれがある。

下記の表に、FDA はこの機器の使用に際し全般的に伴う、健康へのリスクを特定した。特定されたリスクについて推奨される軽減対策を、下表に記載の通り、本ガイダンス文書で記述する。市販前届出を提出する前に、貴殿の機器特有の別なリスクも全て特定するため、リスク分析を実施すべきである。リスクは、用いられる発現アッセイの種類、試験の目的、試料の種類、結果の利用形態に応じて変化し得る。市販前届出において、リスク分析手法について説明すべきである。本書で特定されるリスクに対処するための代替アプローチを用いる場合、或いは本書に記載のものとは別のリスクが特定された場合、そのリスクに対処するため貴殿が用いたアプローチを裏付ける、十分な詳細情報を提示すべきである。

特定されたリスク：

・試験が適切な性能を発揮できないこと、例えば試薬、計装、データ管理、或いはソフトウェアの不具合が原因で結果が不正確であったり結果が出なかったりすると、偽陽性又は偽陰性の結果や、不的確な予後を招くおそれがある。
・試験結果を適正に解釈できないこと

推奨される軽減対策：

・第 6 節及び第 7 節
・第 5 節（「試験結果」の節参照）及び第 8 節

5. 機器の説明

510(k)提出書類において、規定、製品コード、及び合法的に市販されている属性機器を特定すべきである。属性機器と比較した場合の貴殿の機器のあらゆる側面について、FDA が効率的に審査する際に役立つよう、属性機器と貴殿の機器の類似性及び相違点の概略をまとめた表を添付すべきである。

新しい機器を審査する際の主な論点は、特定の使用目的、試験対象標本の種類、そして利用する技術である。新しい機器を適切に説明できるよう、記述的情報に加え、機器の技術に関連のある、適切な査読審査文献の参照を提示してもよい。

乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムについて、適切に特性評価できるよう、以下に挙げる記述的情報を記載すべきである。

使用目的

使用目的においては、試験の測定要素、試験の利用対象となる臨床的適応症、試験において意図する特定の集団を指定すべきである。臨床成績が実証された患者に関する臨床的記述及び人口学的記述も盛り込むべきである（例：

性別、年齢、リンパ節の状態、腫瘍の種類、腫瘍のサイズなど）。使用目的においては、試験が定性的か定量的かの区別も指定すべきである。試験が単一の試験所での利用を意図される場合、この情報も使用目的に盛り込むべきである。

試験方法

貴殿の機器で用いる方法論について、詳述すべきである。例えば、以下に挙げる要素について、貴殿の機器に当てはまる範囲で記述すべきである。

- 試験プラットフォーム（例：RT-PCR 又は発現アレイ）。
- アレイ又はその他、空間的に固定されるプラットフォームの構成及び空間配置。
- アッセイ要素、特に正規化に使用される遺伝子、ハイブリダイゼーションの指標、品質管理などのパラメータに関する記述。
- 試料のキャリーオーバー又は汚染の可能性の評価方法。
- アッセイの制限因子（例：ハイブリダイゼーションの飽和水準、最大サイクル数）。
- アレイに関する下記の要素：
  - 固体表面へのプローブ材料の取付方法。
  - ハイブリダイゼーションの条件、洗浄手順及び乾燥条件（例：温度、所要時間）。
- 重要な配列に対するプローブの特異性、特に偽遺伝子又は配列関連遺伝子が存在する場合の特異性。
- 腫瘍又は代替標本が抽出されてから試料の処理に至るまでの試料採集及び取扱い方法。
- 貴殿が実施する又は使用者に提供する、或いは使用を推奨する RNA 抽出方法。
- 試料抽出物における RNA の完全性を確保するための方法。
- 提供される又は使用を推奨される試薬の成分及びシステム内での試薬の機能（例：緩衝剤、酵素、蛍光染料、化学発光試薬、その他のシグナル伝達／増幅試薬）。
- 貴殿の機器に必要な計装（構成要素及びシステム内におけるそれらの機能を含む）
- 計装により生成される出力の種類及びシステムパラメータ（例：測定範囲）。
- 生データから最終的な予後結果に至るまでの計算処理過程（例：原初のシグナルが予後シグナルへ変換される形態）。これはデータセットにおける欠落データや明白な問題点の特定及び解決のための十分ソフトウェア制御が含まれることになる。
  正規化のためのバックグラウンドに対する調整について記述すること。
- 貴殿が使用者へ推奨又は提供する外部制御。
- 内部制御及びシステム内での内部制御特有の機能に関する記述。
- （該当する場合）当該試験方法について記述した、関連のある査読審査文献の参照。
- 非標準の器具又は方法に関する図解又は写真（用意できる場合）。

貴殿の機器に該当する場合、下記の懸案に対処するために用いられる品質管理設計仕様について記述すべきである。

- アッセイの特徴（プローブ等）の正しい配置及び識別情報。
- 多重試験において標的分子が多数の様々なプローブと接触することになる場合、特異的及び非特異的なプローブの交差ハイブリダイゼーションの可能性。
- 多重試験において多数のプローブが製造工程内で取り扱われる場合、プローブの交差汚染の防止。

試験アルゴリズム

これらの種類の試験機器で乳癌の予後の予測に用いられるアルゴリズムは、多くの場合斬新で独自仕様かつ複雑なもので、また試験機器における最も重要な要素に属することが多いと考えられる。該当する場合、以下を提供すべきである。

- アルゴリズムのアーキテクチャ及び実装に関する詳細な記述。
- 試験で使用されるパターン又は分類子の発見及び妥当性確認に使用されたデータセットに関する詳細な記述（多くの場合「訓練」セット、独立的な「試験」セットと称される）。これはデータの源泉となった試料の選定に用いられた原則（臨床経歴、人口統計学、マトリックス、地理的起源など）、試料サイズ、データセットを統合する際に前提とした想定条件を含む。
- 成績尺度（独立的臨床データセットを用いる内部的妥当性確認及び外部的妥当性確認）及びそれらの取得方法に関する詳細な記述。

場合によっては、機器やアルゴリズムが製品開発の進行につれて進化してゆくこともある。提出書類に記載される最終的な機器とその機器用のアルゴリズムを使用して得られたデータを提供すべきである。

試験結果

臨床医向けに生成される試験報告書の見本（例：プリントアウトしたもの）を提供すべきである。試験報告書には、発注者である医師やその他の医療従事者が理解できる適切な情報を記載すべきである。試験報告書の臨床的妥当性確認データセットにおいて、試験成績に言及すべきである（例：「この試験は臨床的母集団を対象に行われ、分析の結果、低リスク患者については 5 年経過時の無転移生存の確率が 92%であることが判明した。高リスク患者については 5 年経過時の無転移生存の確率が 60%であることが判明した」）。試験報告書には他にも、臨床的妥当性確認データセットを使用して算出した、低リスク患者及び高リスク患者に関するカプラン・マイヤー生存曲線等の記述的情報を記載してよい。

6. 性能特性

510(k)において、下記に概要を示す性能特性それぞれの評価に用いた試験設計について詳述すべきである。

分析前因子

分析前因子に関する考察は、質の高い遺伝子検査に不可欠である。

標本採集

試料の採集、輸送及び保管について、貴殿が推奨する選択肢を全て評価すべきである（例：RNA 保存用固定剤、冷凍・固定パラフィン埋め込み腫瘍組織）。試験ラベルで推奨されるものと同じ方法で取り扱われる標本を使用して、試験の妥当性が確認されることを確保すべきである。腫瘍の切除から保存に至るまでの許容経過時間（例：急速冷

凍、固化等の方法による処理）が、標本を一様に許容できる結果となることについて、妥当性を確認すべきである。標本の輸送条件を指定すべきである。輸送条件が、試料の完全性を保つ上で、また輸送条件の変動の許容限度（例：輸送所要時間、必要な冷却剤の量）を判定する上で適切であることについても、妥当性を確認すべきである。

適切な保管条件について妥当性を確認する際は、試料及び抽出された RNA 生産物の双方を対象に含めるべきである。

RNA 抽出

試験キットに RNA の抽出及び調製用の試薬を用意する意向の場合、分析前過程の各段階において、試薬が生産物の再現性、正確性及び安定性に及ぼす影響の妥当性を確認し、研究設計及び結果を 510(k)提出書類に記載すべきである。外部施設で研究（例：再現性、方法比較）を行う場合、分析前過程の評価を含めるべきである。

試験キットに RNA の抽出及び調製用の試薬を用意する意向でない場合、的確な試験結果を得られる RNA の十分な質を確保できるよう、適切な仕様を定めるべきである。仕様の例として OD260/OD280 比、リボソーム RNA 比（28S/18S）、RNA の完全性の測定など挙げられる。研究専用試薬（RUO）は一切、推奨すべきでない。

品質管理

この種の遺伝子発現プロファイリング試験システム向けに、様々なレベルの品質管理対策を検討すべきである。管理対策においては、1）試料／生検の質、2）RNA の質、そして 3）工程品質、これら 3 項目に関する情報を提供すべきである。工程品質管理対策は、RNA ラベリング、増幅、ハイブリダイゼーション、スキャニング及び正規化を含め、ただしこれらに限らず、工程全体を反映すべきである。

管理対策においては、試料の組成及び RNA 濃度の概要を示すことにより、システムの正当性を適度に疑うほか、カットオフを中心とする再現性への対処も可能とすべきである。

品質管理及び較正に関して、以下の項目について記述すべきである。

- システムに含める、又はシステム向けに推奨する様々な管理対策の性質及び機能。係る管理対策においては、全ての段階及び極めて重要な反応が汚染或いは交差ハイブリダイゼーションを伴うことなく進行したかどうか、使用者が判断できるようにすべきである。
- 値の割当方法（相対値又は絶対値）及び管理対策及び較正材料の妥当性確認（該当する場合）。
- 要求される仕様に計装が適合していない状態の検出に利用可能な管理パラメータ。

分析性能

試作機ではなく最終版の機器を使用して、全ての分析性能研究を実施すべきである。貴殿がアッセイ（例：組織生検、針生検）向けに推奨する RNA の調達源全てに由来するアッセイについて、RNA 抽出も含め、性能を評価すべきである。当方は、下記の性能特性について記述するよう勧告する。

標本要件

貴殿が指定する標本要件が、所定の正確性及び精度基準の範囲内における貴殿の試験の診断パターン又は分類子を特定する上で十分であることについて、妥当性を確認すべきである。以下の項目を判定すべきである。

- 許容可能なアッセイを貴殿の機器で実施するために必要な組織量の最低基準。
- 許容可能な結果を出すために必要な、標本中の腫瘍細胞の割合の最低基準（例：ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色による判定）。
- 許容可能な壊死組織又は出血性組織の割合の最低基準（該当する場合）。
- アッセイにおいて、機器が一定の正確性及び精度基準を満たす信頼性のある結果を出すことのできる、RNA/cRNA 濃度及び腫瘍標本量の下限及び上限。

複雑なアルゴリズムを用いてシグネチャー（パターン又は分類子又は指標）を生成するアッセイの場合、RNA 濃度及び／又は腫瘍細胞の割合が、精度尺度で示されるアッセイ結果の信頼性を落とすことがないよう配慮すべきである。

分析上の特異性／干渉

該当する場合、貴殿の機器における非特異増幅、非特異的ハイブリダイゼーション及び交差ハイブリダイゼーションの可能性を評価すべきである。

潜在的干渉物質が、標本中に存在する（例：脂肪細胞、血液）、或いは標本の採集時（例：人工物の破片など環境的影響）及び試料の調製時に混入するおそれがある。従って、貴殿の仕様は、干渉するおそれのある物質による影響の存在を一切排除できるよう、適切なものであるべきである。

カットオフ

提出書類において、カットオフをどのように判定したか、またこのカットオフ値の妥当性がどのように確認されたかについて、説明すべきである。カットオフは、貴殿の分類子策定方針に適する統計手法を用いて確立されるべきである。アッセイに曖昧な領域がある場合、その曖昧な領域の限度をどのように判定したか、説明すべきである。確立されたカットオフ（及び該当する場合は曖昧な領域）を用いる貴殿の機器の性能について、貴殿の機器に関して定義された使用目的に合致する独立的母集団を対象に、妥当性を確認すべきである。

精度（反復性／再現性）

貴殿の機器の精度（即ち反復性／再現性）を実証するデータを提供すべきである。CLSI（臨床検査標準化協会）の文書、「臨床用化学機器の精度性能評価」（CLSI ガイドライン EP5-A）及び「定性的試験性能の評価のための使用者手順書」（CLSI ガイドライン EP12-A）に、性能に関する主張を立証するための実験設計、計算処理及び形式の策定に役立つと考えられるガイドラインが記載されている。理想的には、精度研究においてアッセイの変動性の原因となる要素を全て特定すべきである。報告可能な個々の分類子の全範囲にわたる（例：高リスク、低リスク、境界域）個々の分類子について、性能特性を立証すべきである。精度に影響を及ぼす付加的因子として貴殿が考慮すべき事項の例として、以下が挙げられる。

- 再現性試験に使用する試料が、貴殿が試験ラベリングで推奨するよう計画している手順に従って、臨床標本（例：組織生検）を原料として試験現場にて加工されることを確保すること。
- アッセイが複数の試験所で実施されることを意図する場合、3 箇所以上の試験所を対象に含め、各試験所に複数の作業者が所在すること。作業者は、アッセイの潜在的使用者を教育及び経験の面で反映する人物であるべ

きである。試験システムの市販後に貴殿が使用者の訓練を意図している範囲と同じ範囲に限り、訓練を実施すべきである。

- アッセイが単一の試験所実施されることを意図する場合、当該試験所に複数の作業者が所在すること。
- 複数の製品ロット（例：複数ロットの試薬、複数ロットのプライマー及びプローブ（RT-PCR 用）、複数ロットのアレイ）、及び複数の器具を対象に含めること。
- 試験で検出可能な全ての区分（例：高リスク、低リスク、境界域）を代表する、適切な試験試料を使用すること。
- 該当する場合、染料取り込みの際にバイアスが生じないことを確保するため、染料逆転実験を行うこと。
- 該当する場合、試料ラベリング手順の再現性を実証すること。

510(k)における研究設計に関する記述の中で、評価中にどの要因（例：計装の較正、試薬のロット、作業者）が一定に保たれたか、またどの要因が変動したか特定すると共に、データの評価に用いられた計算処理及び統計分析について記述すべきである。

安定性研究

試薬及び器具の実時間安定性を判定するための研究設計、また該当する場合は加速安定性及びストレス試験の条件及び結果について記述すべきである。各研究について、許容基準値の選定方法を記述すべきである。

計装の妥当性確認

複数のシグナルを測定し選別する計装及びシステム、並びに他の複雑な試験所用計装のうち、まだ認可を受けていないものについて、ガイダンス文書「クラス II 特別規制ガイダンス文書：臨床多重検査システム用計装」[3] を参照して、計装の認可を裏付けるために提供すべきデータの種類に関する詳細を確認すること。

臨床的妥当性確認

臨床研究を基に、貴殿の機器の用途及び主張に対する適応を裏付けるデータを提供すべきである。臨床的妥当性確認研究においては、意図される使用対象母集団に属し、かつ貴殿がシグネチャー（パターン又は分類子又は指標）の策定に使用した標本と無関係な患者試料を使用すべきである。個々及び臨床研究に関するプロトコル（包含基準及び除外基準、研究のエンドポイント、許容基準を含む）と、提案される使用目的をその研究がどのように裏付けるかについて記述すべきである。臨床的妥当性研究に基づく処理後のデータ（即ち予後の結果）と併せて、生データも提出すべきである。

臨床的妥当性確認研究の場合、妥当性確認データセットは、地理的所在地の異なる 3 箇所以上の臨床現場から集めた臨床試料で構成されるべきである。なるべく、研究は米国国民を対象とする範囲内で実施されることが望ましい。研究を米国外で実施する場合、米国の臨床慣行や人口動態と貴殿の研究の関連性を実証する文書の作成が必要となる。

貴殿特有の機器の臨床的妥当性及び有用性が、既に確立された科学的枠組みや十分な規模の証拠により裏付けられる場合、貴殿の主張を裏付ける査読審査文献の参照を提出してもよい。これらの資料には、適切な母集団を試験対

象とする複数の研究を含めるべきである。貴殿の機器の使用に対する適応を、これらの文献で十分に裏付けられない場合、貴殿の機器に関する主張を裏付ける研究を実施すべきである。前向き研究で集められ保管されている試料に関する遡及的分析は、一連の研究におけるバイアスを特定し、全て排除又は軽減するための適切な措置が講じられるなら、許容可能となり得る。当方は、貴殿特有の研究案が適切であるか否か、FDA と協議して判断するよう勧告する。

臨床的転帰との比較を用いての正確性

臨床的真実：貴殿の機器の性能を FDA が判断できるよう、臨床的妥当性確認研究において全ての患者に用いられる臨床的転帰の尺度、並びにその尺度を取得した方法を明確にすべきである。

エンドポイント：貴殿の機器について、適切な予後のエンドポイントを記述すべきである。例として 1）手術から遠隔転移までの期間、2）総体的な生存（手術から何らかの原因での死亡に至るまでの期間と定義される）、3）無病生存（手術から再発（局所）、第 2 の原発性乳癌、遠隔転移、若しくは何らかの原因での死亡に至るまでの期間と定義される）、などが挙げられる。例えば、カプラン・マイヤーの積極限推定量は、これらのエンドポイントのうち 1 つ又は複数について、time-to-event（事象が発生するまでの経過期間）曲線の表示に利用できる。一定の時間間隔における 95%両側信頼区間を含められる場合もあるが、使用対象母集団によって実際の時間が異なってくる可能性がある（例：5 年経過時の事象が関連性を持つ患者群もあれば、そうでもない患者群も存在する）。或いは、モデル想定条件に適合すれば、連続値リスク記述子（例：ハザード比）を利用できる場合もある。

妥当性確認方針：遺伝子シグネチャーの妥当性確認に用いられる方法を提示すべきである。この方法は、臨床プロトコル及び統計分析プランを含むべきである。臨床データは、遺伝子シグネチャーの開発に用いられたものではなく、新規のデータセットとすべきで、また患者は当該機器の使用対象母集団を代表する患者であるべきである。統計的アプローチについて、「ハザード比」の推定（time-to-event データに関する統計手法を用いて計算を行う推定）を利用して、ある事象の相対リスクを高リスク集団と低リスク集団を比較して定量化することが候補に挙げられる。妥当性確認向けの統計分析プランには、臨床研究において関心の的となる相対リスクに関する仮説を含めるべきで、例えば 5 年以内に転移癌が発達するリスクは、遺伝子発現プロファイル x により推定可能である。仮説上の相対リスクは、予後マーカーとしての遺伝子シグネチャーの妥当性を立証する、臨床的に関連性のある差異であるべきである。

臨床研究は、この仮説を実証するに足る十分な統計的検出力を得られる規模で実施すべきである。注意点として、経時的研究においては一部の患者が調査を打ち切られることになり、例えばある女性が研究終了前に心臓疾患など乳癌と無関係な原因で死亡する場合がそうであるが、当方としては、そのような事例も全て分析に含めることを期待したいところである。多数の統計手法が、貴殿が 510(k)の提出に先立って確認すべき想定条件に依拠するものである（例：コックス回帰モデルにおける比例ハザード）。研究の範囲内での患者に関する記述的統計はもとより、特定の患者群に関する生存曲線、或いは貴殿のエンドポイントに関連するリスクの推定値（例：5 年以内に転移性疾患を発症する患者の割合の推定値 [4]）も含め、この臨床的妥当性確認研究の概要を提示すべきである。
予後成績は、転移性疾患の確率又はリスクに関して、以下の通り測定可能である。

（1） P（機器の転帰が「転移性疾患のリスクは低い」とされる前提で 5 年以内に転移性疾患の発症なし）

（2） P（機器の転帰が「転移性疾患のリスクは高い」とされる前提で 5 年以内に転移性疾患の発症あり）

注意点として、(1) は陰性予測値の定義と一致し、(2) は陽性予測値の定義と一致する。当方は貴殿に対し、それぞれについて 95%信頼区間を報告するよう求める。成績は、中軸的研究における「5 年以内における転移性疾患」の有病率の影響を受けることになる。従って、研究対象コホートにおける目標エンドポイントの有病率を報告すべきである。

貴殿の機器に関する結果を用いた一次分析に加え、貴殿の機器が「付加価値を持つ」ものであり、また医師へ提供可能な臨床データを検討した後であってもなお、予後に関する追加情報を提供するものであることを実証する分析結果も提示すべきである。乳癌の場合、様々な情報源から予後値に関する情報がもたらされる（例えば患者の年齢、ER 状態、腫瘍のサイズ及び等級は定常的に評価される）。付加的な予後値を現在の臨床慣行で得られる定常的情報と比較したものを実証する情報を、提供すべきである。コックス回帰モデルが検討対象となり得る。

検討対象として適切な情報は、関心の的となる研究対象集団の如何によって変動し得る。当方は、研究の実施に先立ち、貴殿特有の研究案について FDA と協議するよう勧告する。

研究試料

前向き試料が好まれる一方、備蓄分からの十分に特性評価された試料を臨床的妥当性確認研究に利用してもよいが、採集又は選定のバイアスが一切なく、かつ患者の経歴及び適切な転帰情報を入手可能であることが条件である。[5] 選定（包含／除外）基準について全面的に記述し、また試料に関連する特徴又は制限を特性評価すべきである（前向き試料か備蓄分からの試料かのいずれを問わない）。患者の人口学的データや疾患の特徴、並びに使用目的及び研究対象母集団において関連のある転帰の有病率について記述すべきである。試料の選定は、試料の完全性、保管期間及び腫瘍サイズなどバイアスの発生源を最小限に抑えられる方法で行うべきである。当方は貴殿に対し、備蓄試料を使用して中軸的研究を実施する前に、FDA に相談するよう勧告する。

臨床材料から的確な結果を得られることを実証するため、使用目的において貴殿が主張する全てのマトリックス（例：冷凍又はホルマリン固定、パラフィン埋め込み（FFPE）、或いは核酸保存料内に採集されたもの）に由来する臨床試料を使用すべきである。適切な試料サイズは、精度／再現性、界面及びその他、試験の性能特性等の要因に左右される。当方は、貴殿の研究試料サイズの裏付けとなる統計手法を用いて、正当化自由を提示するよう勧告する。貴殿が臨床研究で使用する試料について、遡及的に検証された試料の保管及び輸送がアッセイ結果に影響を及ぼしていないことを実証するデータを提供すべきである。

試料の採集及び輸送の条件

時間及び温度の推奨条件の下で保管／輸送され、指定された回数の冷凍／融解（該当する場合）処理を施された標本アリコートの分析結果を用いて、推奨される保管期間及び温度が試料の安定性及び回復に及ぼす影響を評価すべきである。こうした類の研究の場合、試料の安定性パラメータ全てに対する許容基準を明記すべきである。

7. ソフトウェア

貴殿のシステムにソフトウェアが含まれる場合、懸念度に応じて詳細に記されたソフトウェア添付資料を提出すべきである（「医療機器に含まれるソフトウェアの市販前提出書類の内容に関するガイダンス」[6]参照）。危険の軽減より先に、懸念度を判断すべきである。この種の体外診断用機器は中程度の懸念度と見なされ、それはソフトウェアの不具合が患者に間接的に影響を及ぼす可能性があることや、医療提供者や患者が正確な情報を得られないことが原因で負傷を招く結果となるおそれがあるためでる。

FDA の審査用にソフトウェア添付資料を準備する場合、適宜、以下の点を考慮に入れるべきである。

- ソフトウェアの設計に関する十分な記述。使用目的の範囲を超えた用途を特に支援するような設計のユーティリティを含めるべきではない。また、設計においてはプライバシーとセキュリティの問題を考慮すべきである。こうした課題の一部について、医療保険の相互運用性および説明責任に関する法律（HIPAA）に関するウェブサイト、http://aspe.os.dhhs.gov/admnsimp で情報を得られる場合がある。

- 機器の設計、並びに信号の検出及び分析、データ保存、誤った患者報告に関連するシステム通信及びサイバーセキュリティ、計装の不具合、操作者の安全といった、サブシステム・コンポーネントの不具合による影響に関する、批判的思考に基づく危険分析。

- 実質的同等性の実証を目的に提出される、当該バージョンのソフトウェアに関する完全な検証と妥当性確認に（V & V）の文書化。また、アッセイソフトウェアと計装用ソフトウェアの互換性の妥当性確認に関する情報も提供すべきである。

- 510(k)の記載情報が、リリースバージョン以外のバージョンに基づいている場合、相違点を全て特定し、こうした相違点（未解決の異常も含め）が機器の安全性や実効性にどう影響するかについて詳述すること。

以下に挙げるのは、FDA の規制に沿った優良なソフトウェアのライフサイクル慣行の下で、機器の開発および維持の一助となる、付加的な参考資料である。

- ソフトウェア妥当性確認の一般原則、産業界及び FDA 職員向け最終ガイダンス。FDA のウェブサイト、http://www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.pdf より入手可能。
- 医療機器における既製ソフトウェア利用ガイダンス（最終版）。FDA のウェブサイト、http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/585.pdf より入手可能。
- 21 CFR 820.30 Subpart C - 品質システム規制に対する設計管理。
- ISO 14971-1、医療機器 - リスク管理 - 第 1 部：リスク分析の適用。
- AAMI SW68:2001、医療機器ソフトウェア - ソフトウェアのライフサイクルプロセス。

8. ラベリング

市販前届出には、21 CFR 807.87(e)の要件を満たす、十分に詳細な内容のラベリングが含まれるべきである。最終的なラベリングが 510(k)の認可に必要となるわけではないが、体外診断機器向けの最終ラベリングは、体外診断機器が州間取引に導入される前に、21 CFR 809.10 の要件に準拠しなければならない。下記の勧告は、これらの要件を満

たすラベリングの作成の支援とすることが狙いである。

単一の試験所で実施されることを意図され、パッケージ化される機器の一要素として添付資料を配布しない試験システムの場合、製造者は、一般にアクセス可能な FDA の 510(k) データベースウェブサイト（http://www.accessdata.fda.gov）に掲載された 510(k)の要約及び／又は決定要約文書への参照リンクを試験報告書様式に記載することにより、使用者がラベリング情報を入手できるよう対応すべきである。

使用目的

使用目的においては、試験の測定要素、試験の利用対象となる臨床的適応症、試験において意図する特定の集団を指定すべきである。臨床成績が実証された患者に関する臨床的記述及び人口学的記述も盛り込むべきである（例：性別、年齢、リンパ節の状態、腫瘍の種類、腫瘍のサイズなど）。使用目的においては、試験が定性的か定量的かの区別も指定すべきである。試験が単一の試験所での利用を意図される場合、この情報も使用目的に盛り込むべきである。

機器に関する記述

貴殿の機器で用いられる試験方法について記述すべきである。

全般的手順

医師による試料採取から結果の報告に至るまで、分析手順に関する全般的記述を盛り込むべきである。

使用上の指示事項

貴殿の機器の技術的特徴や機器の使用方法を正確に説明する、明瞭かつ簡潔な取扱説明書を提供すべきである。取扱説明書は、機器の特徴や安全かつ効果的な機器の使用方法について、使用者が積極的に精通することを奨励する内容であるべきである。

取扱い及び保管の条件に関する指示も記載すべきである。また貴殿が使用者に推奨する、開放状態及び閉鎖状態での保管条件下における安定性についても記述すべきである（即ち有効期限の日付表記）。

品質管理

品質管理上の勧告を、添付資料に記載すべきである。これはアッセイに用いられるべき管理対策の内容や、管理材料について予測される結果に関する明瞭な説明も含むべきである。

注意、警告及び制限

アッセイの制限をラベルに明記すべきである。この部分には、医師が試験を指示する前に知っておく必要がある適切な制限及び警告が含まれるべきである。

貴殿のアッセイに関連する制限や警告に加え､乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムには、以下に挙げる制限が盛り込まれるべきである。

- このアッセイの結果を診断に利用すべきではない。
- このアッセイの結果を、治療法に対する応答の予測、或いは最適な治療法の選定に利用すべきではない。
- このアッセイの結果を、治療法の除外に利用すべきではない。

・ 結果は研究対象とされた患者サンプルの集団に限定される旨を説明する記述、例えば「本研究では術後の補助治療を受けなかった女性を母集団とする備蓄サンプルのみ使用した」、或いは「本研究の対象助成は特定の母集団を代表するに過ぎない」といった記述。

性能特性

添付資料において、第 6 節に記載の研究設計や研究結果について、使用者が試験結果を解釈する際に役立つと思われる要約を記載すべきである。このセクションには、臨床的（即ち医学的）及び分析的（即ち技術的）性能特性に関する記述を盛り込むべきである。臨床的性能特性には、臨床的研究妥当性確認の要約を盛り込むべきである。分析的性能特性には、研究の結果と用いられた方法論に関する記述を盛り込むべきである。

結果の解釈

患者特有の結果を伝えるために使われる「分類」、「パターン」、「スコア」、或いは「指数」を明瞭に定義すべきである。報告書で引用される予後エンドポイント（遠隔転移が生じるまでの期間、或いは総体的な生存及び無病生存など）は、機器の臨床的妥当性確認に用いられた臨床試験の結果を基本とすべきである。

期待値

このセクションには、試験の期待値及び結果の説明を盛り込むべきである（例：「高リスクとは基準群に属する患者の x%が 5 年以内に遠隔転移を生じたことを意味する」、「再発スコア 7 とは、（中略）を意味する」）。また、期待値の判定に用いられた母集団のサンプルの数、年齢、性別、人口学的データも記載すべきである。

[1].Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol. 2005;23(9):2020 – 2027.

[2]. “Class II Special Controls Guidance Document: Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems”

[3]. “Class II Special Controls Guidance Document: Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems”

[4].Five years is used in this section, as an example of a minimum time point. It is possible that some studies may have endpoints exceeding five years.

[5]. The use of banked leftover specimens is discussed in FDA’s guidance “Guidance on Informed Consent for In Vitro Diagnostic Device Studies Using Leftover Human Specimens that are Not Individually Identifiable.”

[6]."Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices".

(2) 米国 FDA によるガイダンス、コンセプトペーパーの例

第 1 回開発ワーキンググループ委員会の資料（平成 22 年 10 月 4 日）として、FDA が公表した以下のガイダンス草案文書を配付した。

産業界、臨床検査機関および FDA スタッフのためのガイダンス草案

in vitro 診断用複数指標測定法：ガイダンス草案

本ガイダンス文書はコメントを求めることのみを目的として配布される。
文書発表日：2007 年 7 月 26 日

本草案文書に関わるコメントおよび提案は、ガイダンス草案が入手可能になった旨を伝える告示の Federal Register(連邦広報)における発表から 30 日以内に提出するものとする。書面でのコメントの提出先は、Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration（食品医薬品局案件管理部）, 5630 Fishers Lane, rm 1061, Rockville, MD, 20852 である。電子媒体でのコメントの提出先は、http://www.fda.gov/dockets/ecomments である。コメントはすべて、案件番号 2006D-0347 で特定されなければならない。

このコメントに関連する質問については Courtney Harper まで問い合わせ願いたい(電話：240-276-0694)(courtney.harper@fda.hhs.gov)。CBER による規制を受ける機器に適用される本文書に関する質問については、Martin Ruta(電話：301-827-3518)まで問い合わせ願いたい。

米国保健社会福祉省食品医薬品局医療機器放射線衛生センター
in vitro 診断機器評価安全室
生物製剤評価研究センター

追加コピー
追加コピーは以下のインターネットサイトで入手できる。
http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf または http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm。
本ガイダンスの電子コピーを受け取りたい場合には dsmica@fda.hhs.gov まで電子メールを送信するか、ハードコピーを受け取りたい場合には 240-276-3151 まで要請ファックスを送信願いたい。要請するガイダンスの特定には文書番号 1610 を使用すること。ガイダンスのコピーは以下からも入手可能である。

コミュニケーション・訓練・製造支援室、HFM-40
生物製剤評価研究センター
食品医薬品局
1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448
電話: 800-835-4709、または 301-827-1800
（本文）
産業界、臨床検査機関および FDA スタッフのためのガイダンス草案
in vitro 診断用複数指標測定法

本ガイダンス草案は、最終承認されれば、このテーマに関する食品医薬品局（FDA）の現在の考えを示すことになる。これは何人のための権利あるいは何人に対する権利をも創出又は付与するものではなく、また FDA あるいは一般市民に義務を負わせる働きを有するものでもない。ある代替アプローチが、適用される法律および規則の要件を満たすものであれば、それを利用してもよい。代替アプローチについて議論を望む場合、本ガイダンスの履行に責任を負う FDA 職員に連絡のこと。適切な FDA 職員を特定できない場合、本ガイダンスのタイトル頁に記載の電話番号へ問い合わせのこと。

序文

本ガイダンス草案は、in vitro 診断用複数指標測定法 (IVDMIA)と称される in vitro 診断機器のクラスについての定義および規制状況について規定する。

本ガイダンス草案はまた、IVDMIA に関する市販前の手順および市販後の要求事項についても解説している。すべての医療機器がそうであるように、規制上の分類は使用目的と当該機器のリスクによって決定される。

FDA のガイダンス文書は、本ガイダンスも含め、法的強制力のある責任を確立するものではない。むしろガイダンスは、あるテーマに関する FDA の現在の考え方を記述するものであって、特定の規制上あるいは法制上の要件が引用されている場合を除き、単に勧告として捉えられるべきである。当局のガイダンスにおける should（～すべき）という言葉の使用は、何らかの提言あるいは勧告であって、要求事項ではないことを意味する。

背景

機器の定義は食品医薬品化粧品法(「法令」)のセクション 201(h)において規定されている。このセクションでは関連パーツについて次のように規定している。「「機器」という用語は、計測器、設備、機械、器具、インプラント、in vitro 試薬またはその他の類似もしくは関連する物品(その中には(2)ヒトまたはその他の動物における疾患またはその他の症状の診断もしくは治癒、軽減、治療または疾患の予防の目的で使用されるコンポーネント、パーツまたは付属部品が含まれる)」を意味する(21 USC 321(h))。本ガイダンスで記載されているように、IVDMIA は以下のような内容の機器である。

1) 解釈機能を用いて複数の変数の数値を組み合わせて、一人の患者だけに関する特異的結果(例えば「分類」、「スコア」、「指標」など)を生じさせ、これを疾患やその他の状態の診断、または疾患の治癒、軽減、治療または予防に活用する。

2) その派生結果が透明性のあるものではなく、個別の生成やエンドユーザーによる確認ができないような結果をもたらす。

IVDMIA は法令の意義の範囲内での機器である。

IVDMIA の中のいくつかは検査機関で開発された検査法(LDT)である。LDT は単一の臨床検査機関が当該検査機関だけで使用することを目的として開発された検査法である。検査機関で開発された IVDMIA は LDT の特別のサブセットである。FDA は「[インハウス]での検査法を開発した臨床検査機関は医療機器の製造業者としての役割を果たしており、法令下において FDA の管轄対象となる」と述べており(62 FR 62249)、同時に標準的な LDT に対してはほとんどの場合において自由裁量権を行使してきている(例えば、主として分析物特異的試薬、一般的な目的の試薬(21 CFR 864.4010)、一般的な目的の検査機器(21 CFR 862.2050)、その他の検査器具(21 CFR Part 864, subpart D)、および管理物質(21 CFR 862.1660)を使用する LDT)。IVDMIA には、LDT の主要構成要素にはない本ガイダンスの「IVDMIA の定義および規制状況」についてのセクションで記述されているような要素を含む(例えば、複雑で独自の解釈機能)。このように IVDMIA は FDA が一般的な自由裁量権を行使してきた LDT の範疇には収まらない。

IVDMIA は安全性と有効性についての重要な諸問題を提起している。これらのタイプの検査法は多変量データと臨

床転帰の間で観察された相関関係に基づいて開発されていることから、例えば申請事項の臨床上の妥当性が患者、検査機関担当者およびこの検査を指示する臨床医にとって透明性のあるものではないことが挙げられる。さらにIVDMIA は高リスクの目的に使用されることが多い。IVDMIA の臨床的に有効であることが確認されていることをFDA が保証しておらず、医療関係者が検査法の臨床上の妥当性を自ら確認できない状況において、FDA は患者が健康上の重要な意思決定をするために高リスクの目的のためにIVDMIAに依存することを懸念している。したがって、IVDMIA がそのような使用目的に関して安全かつ有効であることを保証するためにこれらの機器を FDA が規制する必要が生じる。
本ガイダンス草案の文書によって、FDA は IVDMIA を別々のカテゴリーの機器として特定し、LDT として提供された場合でも IVDMIA は法令および大部分のクラスⅡおよびⅢの機器の場合の市販前評価要件を含む FDA 規則の下での市販前および市販後の機器の要件を満たさなければならないことを明らかにする。

最も負担の少ないアプローチ
本ガイダンス文書は、当局が IVDMIA に関する重大な問題であると考える事項、そしてこれらの問題に対処するための最も負担が少ないと考える方法についての入念に検討した結果を反映したものである。しかしながら、もっと負担が少なくて済むアプローチが他にあると貴殿が考える場合には、本文書の表紙に記載されているように貴殿のコメントを提出願いたい。

IVDMIA の定義および規制状況

定義
IVDMIA は以下のような機器である。
1) 解釈機能を用いて複数の変数の数値を組み合わせて、一人の患者だけに関する特異的結果(例えば「分類」、「スコア」、「指標」など)を生じさせ、これを疾患やその他の状態の診断、または疾患の治癒、軽減、治療または予防に活用する。
2) その派生結果が透明性のあるものではなく、個別の生成やエンドユーザーによる確認ができないような結果をもたらす。

入力する変数は単独または組み合わせであっても臨床医にとって意味のあるものかもしれないが、臨床医自身ではIVDMIA の結果の臨床上の意味については検証することができない。さらに指示を出す医師自身では IVDMIA の結果に到達することができず、またその結果を独自に解釈することもできない。指示をした医師は、患者管理における活用目的で IVDMIA の結果を解釈するためには、臨床の世界で一般的に受け入れられている情報よりも検査法の開発者からの情報を必要とする。IVDMIA に関しては、この機器が使用目的としているのは一人の患者に関する特異的結果である。この IVDMIA 機器は結果を得るために必要なすべての要素を含んでいる。

具体例
以下は IVDMIA の定義を満たすと思われる機器の実際または仮定上の具体例である。これらのタイプの機器は多くの入力変数からのでデータを組み合わせ、分類またはスコアを生成するもので(通常は単変量データ)、臨床医は同じ解釈に到達するのに独立的に入力変数を分析することはできない。一般的には IVDMIA は患者年齢、体重、代謝レベルおよび遺伝子発現レベルのような複数の変数の測定または観察された値を用いている。このように IVDMIA

特有の独自の解釈機能はこれらの変数の組み合わせ･解析を行うことによりスコアを生成する。具体的には IVDMIA の使用目的は、これらのスコアに基づく疾患の診断や疾患のリスクの予測ということになる。以下は IVDMIA のさらに具体的な例である。

- 21 CFR 866.6040(乳癌の予後に関する遺伝子発現プロファイリング検査)に分類される機器。
- ある疾患または状態を発現するある患者のリスクを予測する定量的「スコア」を得るための多重免疫測定法からの定量的結果を統合する機器。
- 患者の年齢、生物および多数の遺伝子の遺伝子型を統合して、ある疾患または状態のリスク予測や診断を行う機器。

IVDMIA の結果は様々な形式で表示されるが、その中には例えば 2 値的結果(例えば「はい」または「いいえ」)、分類(例えば疾患のタイプや悪性度、疾患陽性または疾患陰性)、順序による結果(例えば、低リスク、平均リスクまたは高リスク)、または連続的結果(例えば 0-50 の尺度上で「18」のスコア)が含まれる。

その一方で FDA は、複数の変数の解釈を単に促進するような機能(それがなければ医療関係者が自ら解釈が可能であるような)を有する機器を IVDMIA とは見なさないであろう。以下は FDA が IVDMIA の定義を満たすことはなく、本ガイダンス文書の範囲外であると考えている機器の具体例である。

- 複数の変数を組み合わせて、変数の解釈を促進するために一人の患者だけに関する特異的結果を生成する機器であるが、それがなければ当該機器の使用における広範な経験と訓練を積むことで臨床医が自ら解釈が可能であるような機器(例えば母体のための標準的なトリプルスクリーニング検査 - AFP、hCG およびエストリオールの妊娠第 2 期における測定)。

- 遺伝子型の判定(例えば CFTR の遺伝子型解析) - このタイプの機器は対象となる表現型との関連性が明らかにされている遺伝子型の同定を行う。複数の変数(遺伝子座、対立遺伝子、突然変異)について測定し、ひとつの結果(遺伝子型または予測される表現型)が生成されるが、この機器には独自の解釈機能は組み込まれておらず、臨床医が自ら実施可能であるような個々の変数の標準的な解釈が得られるだけである。
- 染色体のコピー数の測定 - このタイプの機器は患者の染色体 DNA における異常または病原性の数字的な変化(増減)と特定することを目的とする。複数の変数が測定されるが、この機器は独自の解釈機能は組み込まれておらず、臨床医が自ら実施可能であるような個々の変数の標準的な解釈が得られるだけである。

- 一般的な臨床上の計算(例えばクレアチニンクリアランス、コレステロール比の決定、推定糸球体濾過速度) - 複数の変数が測定され、単一の結果が計算されるが、この機器は独自の解釈機能は組み込まれておらず、臨床医が自ら実施可能であるような個々の変数の標準的な解釈が得られるだけである。

- 保存されている臨床情報を分析し、例えば特定の臨床パラメータ(例：範囲外の結果、潜在的な薬剤相互作用、補助的な検査の機会など)に基づいて患者の検査結果に注意を喚起し、疾病登録を生成し、統合された報告において患者独自の情報を整理し、および/または患者の治療または疾患の転帰を追跡する臨床決定支援ツールのような機器。これらのソフトウェアプラットホームによって行われる解析は独自の解釈機能とは言えず、臨床医が自ら実施可能であるような個々の変数の標準的な解釈を要約するものである。

・ 一般的な国民の人口統計学的 リスク計算(例 : Gail 指数、Framingham リスクスコア) - これらのタイプの計算は一般的には論文審査制の出版物、実施ガイドラインなどを介して臨床現場では自由に利用可能である。臨床医はこのタイプの計算を自らの臨床知識および臨床の世界からの一般的に受け入れられている情報に照らして使用・解釈できる。

前述の具体例は、組み合わせで見つかった場合に当該機器が IVDMIA と判定されることを示す特性を製造者が理解するのに役立つ一般的解説の紹介を目的としたものである。このリストは網羅的な説明を意図したものではなく、前述の機器におけるバリエーションは当該機器がIVDMIA であると判定されるかどうかにさらに影響を与えるものと考えられる。製造者は多変量機器が前述の定義に基づいて IVDMIA であると見なされるかどうかを慎重に判定すべきである。製造者は、機器は IVDMIA であるかどうか不確かである場合には、in vitro 診断機器評価安全室(OIVD)に意見を求めることができる。

IVDMIA に関する市販前および市販後の要件

IVDMIA に関する規制

全 IVD を含むすべての機器がそうであるように、FDA は IVDMIA の規制についてリスクベースのアプローチを採用している(21 USC 360c(a)(1))。以下は FDA が規制している機器についての市販前と市販後の要件に関する一般的な情報である。このような要件に関するさらに詳しい情報については付属文書を参照していただきたい。

1. 510(k)または PMA

IVDMIA を含む医療機器は、当該機器の安全性および有効性を保証するために必要の管理のレベルに応じて 3 つの規制クラスの中のひとつに割り付けられる。3 つのクラスはクラスⅠ(低リスク)、クラスⅡ(中等度のリスク)およびクラスⅢ(高リスク)である(21 USC 、360c)。IVDMIA の分類はその使用目的および当該機器の安全性および有効性を保証するために必要とされる管理のレベルによって異なる。例えば遺伝子発現プロファイリングのような特定の技術は組み合わされて、IVDMIA として使用されるようなタイプのデータを生成するが、IVDMIA はすべての機器がそうであるように含まれる技術のクラスではなく使用目的のリスクのレベルに応じて分類される。クラスⅠの機器は通常は市販前評価を免除され、登録、リストへの掲載および低リスク機器の安全性および有効性を保証するための適正製造基準のような一般的な管理に依存することになる。クラスⅡの医療機器は一般的に市販前通知書の提出の FDA による許可手続きを必要とする(a 510(k)) (21 U.S.C. 、360k)。クラスⅢの機器は市販前承認(PMA)のための申請書の提出が義務付けられている(21 U.S.C. § 360e)。[機器分類に関する詳細情報については以下を参照 http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3132.html]。

大部分の IVDMIA はクラスⅡまたはⅢのいずれかの機器になると思われるが、低リスクが示唆される IVDMIA はクラスⅠになる可能性もある。例えば患者の癌再発リスクの指標を目的として機器はクラスⅡの機器に分類されるかもしれないが(例えば、21 CFR 866.6040(乳癌の予後に関する遺伝子発現プロファイリング検査)に分類される機器)、どの患者が化学療法を受けるべきかを予測することを目的とする同一の機器は市販前承認を必要とするようになるかもしれない。新規の使用目的を持つ機器がどのように分類・規制されるかについての詳細情報については付属文書を参照いただきたい。

市販前評価手続きの一部である安全性および有効性の判定には、検査の特定の細分化された要素ではなく、入力変数の正確な測定、使用の方向性および期待される分析的および臨床的成績を含むシステム全体の機能の評価が含まれるべきであると FDA は考えている。というのは意味のある結果を得るためには、システム全体の活用が必要だからである(例：患者の人口統計学的情報、補助的臨床情報、サンプルの調達、準備、分析物の測定、分析および報告書作成)。全体的な IVDMIA の規制は臨床化学検査システム(21 CFR Part 862, Subpart B)および臨床毒物検査システム(21 CFR Part 862, Subpart D)を含む他の機器の規制および分類と整合性が取れている。IVDMIA ではないが、FDA は公衆衛生局法令 2 の第 351 節 に従って、血液製剤の安全性を保証するために HIV と HCV のドナースクリーニングにおいて使用されるこのような検査機関開発の検査法を適切な機器として規制している。

IVDMIA の使用目的および使用の適応を裏付ける市販前提出文書における分析・臨床成績データは、使用が想定される集団を対象として、当該機器の使用目的に従って実施された試験によって入手すべきである。使用目的を支持する臨床試験によるデータが必要な場合には、慎重に計画された前向き試験が理想的である。しかしながら、代替方法によって安全性および有効性についての十分な保証が得られることを治験依頼者が明らかにできる場合には、その特定の使用目的に関する IVDMIA の成績を評価するための代替方法を我々は考慮するであろう。例えば、試験デザインおよびサンプル構成が対象となる集団における当該機器の使用目的を反映しているならば、保存されているサンプルおよび/または後向きデータが許可または承認を支持するために使用される場合がある。後向きデータを使用する場合には、サンプル抽出のバイアスを回避すべきであり、その試験は適切に採取・管理されている保存サンプルを用いて計画すべきである。

2. IVDMIA の試験的使用

IVDMIA に関して市販前提出文書の裏付けとして実施されたヒトの検体 を用いた臨床研究は、21 CFR Part 50 のヒト被験者試験の要件に従うことになる。この試験期間中において当該製品の安全性および有効性が検討されることになり、臨床性能の特徴および予測される数値について対象となる患者集団において測定される。これらの製品には「試験的使用に限定。本製品の機能特性は未だに立証されていない」という表示をしなければならない(21 CFR 809.10(c)(2)(ii))。開始された試験の性質によっては、治験依頼者が治験医療機器に対する一部規則の適用免除(IDE)(21 CFR Part 812)を要請することもあるが、盲検化されたデータや後向きデータを用いる多くの IVD 試験では事前の FDA 承認も含めて特定の IDE 要件の対象外とされることもある。

FDA は治験依頼者に対して、早期に、多くの場合ではこれらの診断方法の開発段階で当局と接触し、FDA に提出される文書において安全性および有効性の閾値が確実に取り扱われるように十分な科学的、医学的および統計学的専門性を活用することを推奨する。OIVD は規制手続きの促進に役立つように事前 IDE 手続き(治験実施計画書の評価)の活用を推奨する。

3. 市販後要件

大分部の機器がそうであるように IVDMIA も、21 CFR Part 820 に規定されている品質システム規則(QS 規則)に従わなければならない。FDA は、1988 年の一部の臨床検査機関改善修正(CLIA)の要件が対応する QS 規則要件を部分的に満たしていることを認めている。FDA は QS 規則に準拠して IVDMIA を製造する検査機関を支援するためのガイダンスを発表する予定である。そのような最終的なガイダンスを発表するまでは、FDA はそのような検査機関のための QS 要件についての市販後実施に関して自由裁量権を行使する予定である。クラスⅢの機器に関する PMA 申請

の QS 部分に関しては、付属文書の PMA セクションを参照していただきたい。

IVDMIA の製造者は同時に医療機器報告(MDR)規則の要件に従う必要がある(21 CFR Part 803)。検査機関は現在、機器使用施設としてのその能力に関して MDR 規則の特定条項に従うこととなっている(21 CFR 803.3)。機器の使用施設は、合理的に考えて機器によって患者が死亡または機器の関与によって患者が死亡したことを示唆する情報を FDA および機器製造者に報告するよう義務付けられている(21 CFR 830.30(a)(1))。同時に使用施設は、合理的に考えて機器によって重篤な傷害が生じた可能性があることを示唆する情報を機器の製造者または製造者が不明の場合には FDA に対して報告しなければならない(21 CFR 803.30(a)(2))。 製造者は、FDA への重篤な傷害および機器の動作不良についての報告の提出を含むいくつかの追加的報告義務を負っている(21 CFR 830.50(a))。IVDMIA を製造する検査機関は IVDMIA 機器の製造に関して MDR の要件に従うべきである。

FDA 評価のための IVDMIA 資料提出のスケジュール

機器規制要件に従う IVDMIA 製造者を支援するために、FDA は本ガイダンスの最終版の発表後の当初移行期間中において、特定の要件に関して自由裁量権を行使する意向である。最終ガイダンス文書の発表から 12 ヶ月間は、FDA は現在市販されている検査機関によって開発された IVDMIA に対する全規制要件に関して、自由裁量権を行使する意向である。製造者が最終ガイダンスの発表から 12 ヶ月以内に 510(k)または PMA を提出した場合には、FDA は現在市販されている検査機関によって開発された IVDMIA について追加的に 6 ヶ月間にわたり自由裁量権を行使する意向である。

FDA は、最終ガイダンス文書の発表から 18 ヶ月以内に市販の許可または承認を受けていない現在市販されているすべての研究機関の開発による IVDMIA に関しての規制要件を順守させたいと考えている。

付属文書：機器規制に関する全般的な情報

登録およびリスト記載

規制を受けているすべての機器と同様に、IVDMIA の製造者は自らが市販している IVDMIA を FDA に登録 およびリスト記載 または確認する義務がある(21 USC 、360)(21 CFR Part 807)。登録およびリスト記載の要件は、誰が機器を製造しているのか、またある事業所が製造または販売している機器のタイプは何かについて FDA が承知しておくための手段である。

事業所を登録するためには、様式 FDA 2891「機器事業所の登録に様式上で指定されている公的対応者が記入し、FDA に提出しなければならない (21 CFR 807.22(a))。医療機器のリスト記載は機器の販売から 30 日以内に様式 FDA 2892「機器のリスト記載」に記入することになる (21 CFR 807.22(b))。

市販前評価のための IVDMIA の提出

市販前通知

規制の免除とはならないクラスⅠまたはクラスⅡの機器を市販する予定の各製造者は (21 USC 、360(l)-(m))、510(k)を FDA に提出しなければならない。510(k)は、市販される予定の機器が同一の使用目的を持つ合法的に市販されている機器と「実質的に同等」(SE)であることを証明するために FDA に対して作成される市販前の提出文書で

ある(21 USC 、360c(i))(21 CFR 807.92(a)(3))。ただし 510(k)の「様式」は存在せず、21 CFR Part 807 Subpart E において 510(k)提出の要件が説明されている。提出者は 1 点以上の類似の合法的に市販されている機器と自社の機器を比較する必要がある。21 CFR 807.92(a)(3)に記載されているように合法的に市販されている機器とは、1976 年 5 月 28 日以前に合法的に市販されている機器(変更前の機器)またはクラスⅢからクラスⅡまたはⅠに細分類されている機器もしくは 510(k)の手続きを経て SE であることが認められている機器のことである。最近になって 510(k)の手続きにより許可された機器が同等性を主張するための前例として選択されることが多いが、同一の使用目的に関して合法的に市販されているどのような機器でも前例として使用することが可能である。PMA 手続きによって承認されてクラスⅢの機器はクラスⅡの機器の前例としては使用できない。

実質的な同等性は規定によって使用目的、デザイン、機能、安全性、有効性、添付文書記載内容、基準およびその他の特性に関して証明されることになるが、機器が全く同じであることは条件とはしていない(21 USC 、360c(i))。さらに OIVD はクラスⅡの機器の評価概要をインターネット上で公開している。　これらの文書では、クラスⅡの機器とその前例の機器の実質的な同等性を立証するために使用されたデータが要約されている。通常の提出内容をよりよく理解し、これらの要約で示されている情報とデータのタイプを検討する上で製造者にとってこれらの文書は役立つものと思われる。

当該機器が実質的に同等であると言明する命令を受け取るまでは、製造者は機器を市販してはならない(21 USC 、352(o))。機器が実質的に同等であると判定されたならば、米国内での市販が可能となる。これによってこの機器の商業的流通が「解禁」されたことになる。実質的な同等性の判定は通常は 90 日以内で行われ、依頼者から提出された情報に基づいて行われる。

新規分類

この新規の手続き は、自動的にクラスⅢに分類されていて、特定できる前例となる機器がない新たな機器に適用される仕組みである。この手続きでは、製造者が当該機器に関してクラスⅢからクラスⅠまたはⅡへのリスクに基づく分類の格下げを申請することが可能である。これはクラスⅠまたはⅡの機器の定義を満たす中等度のリスクまたは低リスクプロファイルの機器に適用される(21 USC 、360c(f)(2))。

機器が新規手続きを介して分類された場合には、機器のタイプを規定した新規の規則とクラスⅡの機器に関しての全般的な特別管理ガイダンス文書が公表される(21 USC 、、360c(a)(1)(B), 360c(e)(2))。この特別管理ガイダンス文書は、機器のタイプの範囲を規定し、それ以降の同一使用目的のための機器の文書提出に関する助言を記載したものである。

新規手続きによってクラスⅡに分類された機器は、同一の使用目的を持つその他の機器の前例として利用することが可能である(21 USC 、360c(f)(2)(B))。ある機器がクラスⅢの高リスク機器であると判定されたならば、以下に述べるように新規の申請は認められず、機器製造者は PMA の提出を義務付けられる(21 USC § 360c(f)(2)(B)(ii))。このようなことから、我々は新機器が分類の格下げに該当すると製造者が考える場合には、新規の 510(k)を提出する前に FDA と協議することを勧めている。

市販前承認(PMA)

市販前承認は、クラスⅢの医療機器の安全性および有効性を評価するための科学的かつ法的審査の FDA による手続きである。クラスⅢの機器は、ヒトの生命を支持または維持し、ヒトの健康障害の予防において相当程度の重要性を有し、また疾患または傷害の潜在的かつ不当なリスクを及ぼす可能性のある機器である(21 USC§360c(a)(1)(C))。大部分のクラスⅢの機器は、市販前に法令のセクション 515 に従って市販前承認申請(PMA)による FDA の承認を必要としている(21 USC 、360e(a))。PMA の承認は、当該機器がその使用目的に関して安全かつ有効であることを合理的に保証する研究の報告が申請書に十分に記載されているという FDA の判定に基づいて行われる(21 USC 、360e(c)(1))。PMA 申請書の QS 要件を書き込む部分については、FDA はそのようなシステムを開発するための最も負担の少ないアプローチを決定するために申請者と協力することになる。

希少疾病の診断のための人道的使用に関する規制免除
人道的使用に供する機器(HUD) (21 CFR 814 Subpart H)とは、米国内で発症したり影響が表れるのが年間 4,000 人未満であるような疾患や症状の治療・診断によって患者に役立つことを目的とした機器のことである。 規則中のこの HUD の規定は、これらの集団に影響を与えている疾患の治療または診断のために使用する機器の開発にとって刺激策としての短縮された規制手続きを提供するものである。

FDA は HUD の定義を満たす検査機関の開発による IVDMIA の規制要件に関しては、自由裁量権を行使し続ける予定である。

許可または承認された IVDMIA の修正
FDA はすべての医療機器(IVD を含む)の反復性に対応するための一連の確立された仕組みを持っている。

クラスⅡの製品設計において軽微な変更を行った機器製造者は、「既存の機器の変更に関しての 510(k)提出時期の決定 」という標題の FDA ガイダンスを参照すべきである。この文書で推奨されている内容によれば、機器の性能に大きな変化がない限りは、新規の 510(k)の提出なしに軽微な変更を許可された機器に対して行うことが可能となっている。OIVD は継続的な IVD の改善は必要なことであると考えており、変更を実施する前の FDA による検討なしに、510(k)によって許可された IVD への多くの変更は安全に実施され、製造者によってその妥当性が検証され、変更を裏付ける文書は施設内で保管されていると信じるものである。

製品設計に顕著な変更を行ったが、使用目的や基本的な技術では変更がない場合にクラスⅡの IVD の製造者は、「新規 510(k)パラダイム--市販前告示において実質的な同等性を証明するための代替アプローチ 」において記載されている「特別 510(k)」と呼ばれる簡素化された提出物を提出することが可能である。これによって、当該装置を製造するために使用した設計管理作業の要旨、機器の変更の影響を評価するために使用したリスク解析の確認書、検査および/または妥当性確認作業の確認書、そして設計管理との整合性の証明書を含む機器の変更に関連する情報を中心とした合理化された(30 日)評価手順が可能となる。

PMA によって承認された機器であるクラスⅢの変更は、機器の変更の程度に応じて異なるやり方で扱われる。製造工程または製造方法を変更したクラスⅢの IVD の製造者は、30 日 PMA 補助資料と呼ばれる合理化された提出物を提出することができる。クラスⅢの機器の軽微な変更はリアルタイム補助資料と呼ばれるタイプの PMA 補助資料において評価される。これによって FDA は焦点を絞った効率的な評価を「リアルタイム」で行うことになる。機器

の使用目的や基本的技術が変わるような変更を含む重要な変更は、別のタイプの PMA 補助資料に照らして検討される。しかしながら、これらの補助資料では必ずしも製造情報の新たな評価または新たな施設の査察が求められるわけではない 。

OIVD は、IVDMIA がまさにその性質上、機器の変更に対する慎重に検討されたアプローチを必要とする独自の技術的または生体情報学的な課題を投げかけていることは承知している。例えば機器の製造までに用いた患者コホートのデータおよび試験的開発において用いた機器製造までの工程それ自身は通常は、最終的な検査結果に重大な影響を及ぼすはずである。検査への入力項目の軽微な変更でさえも、検査の成績に潜在的に大きな影響を及ぼす可能性がある。IVDMIA の変更が検査成績、解釈および新製品の寿命の早期における結果にどのように影響するかを検討することにより、依頼者が FDA と協力しながら、IVDMIA の変更が公衆衛生のニーズに最善の形で応えられるような方法で規制を確実に実施する仕組みを作り上げることができると我々は考えている。

添付文書記載情報

IVDMIA を含む IVD は、「そのような情報に該当するものがない場合を除いて」添付文書記載情報の要件の規制を受ける(21 CFR 、809.10)。添付文書での記載を求められたり、IVDMIA の場合に該当する情報には、検査の商品名および正式名(ある場合には)、検査の使用目的、警告および使用上の注意の説明文、製造者が属している事業所名と場所が含まれる(21 CFR§809.10(a))。FDA は IVDMIA に関してはロット番号や管理番号が適用される要件になるとは考えていない。

IVDMIA を製造する検査機関は、先に要件を満たすような電子添付文書を作成・維持し、そのような添付文書が公に入手できるようにし、IVDMIA の検査機関報告においてそのような電子添付文書に関するインターネットアドレスを表示することを我々は推奨する。同時に IVDMIA を開発する検査機関はそのような添付文書を検査機関で維持し、そのような添付文書は要請があれば入手可能であることを示す旨を IVDMIA の検査機関報告に加えることを我々は勧める。IVD はまた追加的は添付文書記載情報の要件に従わなければならない(21 CFR 809.10(b))。FDA が特別のタイプの IVDMIA に関する特別管理ガイダンス文書を公表したり、特別の IVDMIA を承認した場合には、当局はすべての機器と同様に当該機器または当該タイプの機器に関して適用可能な添付文書記載情報の要件を検討することになる。FDA は IVDMIA の製造者に対して、CLIA の要件がどの部分において FDA の添付文書記載情報の要件を満たすと考えているかを市販前提出物において示すように勧めている。

(3) 米国 FDA によるガイダンス、コンセプトペーパーの例

第 1 回開発ワーキンググループ委員会の資料（平成 22 年 10 月 4 日）として、FDA が公表した以下のクラス II 特別管理ガイダンス文書文書を配付した。

業界及び FDA 職員向けガイダンス

クラス II　特別管理ガイダンス文書: RNA プレアナリティカルシステム（分子診断検査に使用する RT−PCR 用 RNA 採取・安定化・精製システム）

文書発行日：2005 年 8 月 25 日

本ガイダンスに関する質問がある場合、Uwe Scherf まで電話（番号：240-276-0496）又は電子メール（アドレス：

uwe.scherf@fda.hhs.gov）にて問い合わせのこと。

米国保健社会福祉省食品医薬品局
医療機器放射線保健センター
体外診断機器審査安全室
免疫学血液学的検査機器部

序文
パブリックコメント
書面によるコメント及び提案は、Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration（食品医薬品局案件管理部）, 5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305) Rockville, MD, 20852 まで随時提出することが可能であり、当局の検討対象となる。また電子媒体によるコメント提出も可能である（提出先：http://www.fda.gov/dockets/ecomments）。コメントには案件（ドケット）番号[2005D-0264]を記載されたい。当局は本文書の次回改定または更新時までコメントに対する対応を行わない可能性がある。

追加コピー
インターネット（http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1563.pdf）、またはファクシミリによる（番号 : 800-899-0381 または 301-827-0111）本文書のコピー入手が可能である。ファクシミリの場合はプッシュボタンで電話番号を押した後、システム（the CDRH Facts-On-Demand system）につながるために 1 を押す。続いて音声案内に従い、文書を注文するために再度１を押し、更に文書番号（1563）を押してから＃を押す。引き続き音声案内に従い注文を終了する。本ガイダンスの使用または解釈について質問がある場合は、Uwe Scherf まで電話（240-276-0496）または電子メール（uwe.scherf@fda.hhs.gov）にて問い合わせのこと。

目次

1.序文
2.背景
3.簡略 510(k)申請書の内容及び形式
4.適用範囲
5.健康リスク
6.機器に関する記述
7.性能特性
8.ラベリング

（本文）
業界及び FDA 職員向けガイダンス
クラス II　特別管理ガイダンス文書 : RNA プレアナリティカルシステム（分子診断検査に使用する RT−PCR 用 RNA 採取・安定化・精製システム）

本ガイダンス草案は、このテーマに関する食品医薬品局（FDA）の現在の考えを示すことになる。これは何人のための権利あるいは何人に対する権利をも創出又は付与するものではなく、また FDA あるいは一般市民に義務を負わせる働きを有するものでもない。
ある代替アプローチが、適用される法律及び規則の要件を満たすものであれば、それを利用してもよい。代替アプローチについて議論を望む場合、本ガイダンスの履行に責任を負う FDA 職員に連絡のこと。適切な FDA 職員を特定できない場合、本ガイダンスのタイトル頁に記載の電話番号へ問い合わせのこと。

1.序文
本ガイダンス文書は、RNA プレアナリティカルシステム（RNA 採取・安定化・精製システム）のクラス II（特別管理）への分類支援を目的とし、特別管理ガイダンスとして作成された。RNA プレアナリティカルシステムの用途は、患者検体を採取、保存、輸送し、検体中の細胞内 RNA を安定化した後に、体外分子診断検査に使用する RT-PCR（リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法）用細胞内 RNA を単離及び精製することである。
システムは検体採取機器、核酸単離及び精製用試薬、処理試薬/処理具（チューブ、カラム等）で構成され、核酸単離及び精製段階自動化装置を含むことが可能である。

本ガイダンスはRNAプレアナリティカルシステムの分類について発表する連邦広報告示とともに発行される。RNA プレアナリティカルシステムの市販前届出（510(k)）を行う企業は、本特別管理ガイダンス文書の記載事項に対応する必要がある。しかし企業には、自社機器の本ガイダンスの推奨事項への適合、または何らかの方法による同等の安全性及び有効性の保証のみが求められる。

FDA のガイダンス文書は、本ガイダンスも含め、法的強制力のある責任を確立するものではない。むしろガイダンスは、あるテーマに関する FDA の現在の考え方を記述するものであって、特定の規制上あるいは法制上の要件が引用されている場合を除き、単に勧告として捉えられるべきである。FDA のガイダンスにおける should（～すべき）という言葉の使用は、何らかの提言あるいは勧告であって、要求事項ではないことを意味する。

最も負担の少ないアプローチ
本ガイダンスに記載されている問題は、貴社が機器を市販する前に対処する必要性があると当局が確信するものである。当局は本ガイダンスの作成に際し、FDA の意思決定に関連する法定基準を入念に検討した。加えて、本ガイダンスにおいて提案される方法による法定及び規制基準への順守、並びに当局が示す問題への対処を試みる過程において、貴社が負う可能性のある負担を検討した。当局は、本ガイダンス文書に記載の問題の解決に際し、最も負担の少ないアプローチを検討したと考える次第である。しかしながら、更に負担が軽くなるアプローチが他にあると貴社が考える場合、当局としては、「業界向けガイダンス：最も負担の少ない問題の解決に向けたアプローチの提案」（当局のウェブサイト http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html にて入手可能）に概要が記されている手順を踏まえることを勧める。

2.背景
特別管理は、一般管理と組み合わせた場合 RNA プレアナリティカルシステムの安全性及び有効性を十分かつ合理的に保証すると FDA は確信する。このジェネリックタイプの機器の市販を意図する製造業者は、(1)21 CFR 807

Subpart E に記載されている市販前届出の要求事項を含め、連邦食品医薬品化粧品法（the act）の一般管理に従い、(2)本ガイダンスに記載されている機器に関連する健康リスクに対処し、(3)機器を市販する前に FDA より実質的同等性（Substantial Equivalence ミ SE）の判定を得るべきである。

本ガイダンス文書には RNA 採取・安定化・精製システムに関する分類規定及び製品コードが記載されている（第 4 章—適用範囲を参照のこと）。更に本ガイダンスには健康リスク及び、（製造業者が従い、一般管理と組み合わせることを想定した）RNA プレアナリティカルシステムに伴うリスクに全般的に対処し、時宜を得た市販前届出（510(k)）の審査及び認可へと至る方法が記載されている。本ガイダンスは、市販前届出の特定内容要求事項に関する他の FDA 文書の補足である。21 CFR 807.87 及び 510(k) マニュアル ミ 市販前届出: 510(k) ミ医療機器に関する規制要求事項（Regulatory Requirements for Medical Devices: : http://www.fda.gov/cdrh/manual/510kprt1.html）等の本テーマに関する他の FDA 文書も参照するべきである。

「新 510(k)パラダイム-市販前届出における実質同等性の実証への代替アプローチ：最終ガイダンス 」で述べられているように、製造業者は通常 510(k)(Traditional 510(k))または簡略 510(k)(Abbreviated 510(k))のいずれかを提出することができる。特に FDA が新機器の届出を行う際に対処する必要があると考えられる諸事項に関する勧告を提供するガイダンス文書を発行した場合、FDA は簡略 510(k)による新機器の実質的同等性の実証が最も負担の少ない方法であると考える。

3.簡略 510(k)申請書の内容及び形式

簡略 510(k)申請書には、当該機器に関して提案された、機器の情報、用途、使用方法を十分に示すラベリングを含め、21 CFR 807.87 の要求事項に対応する内容が記載されなければならない。簡略 510(k)の場合、FDA は 21 CFR 807.87(f) または (g)の意義の範囲内において、サマリーレポートの内容を適切な支持データと見做す可能性があるため、サマリーレポートを含めることを勧める。サマリーレポートには、機器の製造及び試験段階における本ガイダンス文書の使用状況、並びに実施した方法または試験内容を記載するべきである。またレポートには試験データの概略または本ガイダンスにおいて示されたリスクに対処するために採用された合格基準に関する記述、並びに新たに特定された当該機器特有のリスクを記載するべきである。本章では 21 CFR 807.87 の要求事項を部分的に満たすための情報、並びに簡略 510(k)に含むことを推奨するその他の項目を提案する。

表紙

表紙には簡略 510(k)の提出である旨を明記し、本ガイダンス文書のタイトルを記載するべきである。

ラベリング案

ラベリング案は、機器に関する情報、用途及び使用方法を十分に示すものであるべきである（この種の機器のラベリングに含むべき特定情報に関しては第 8 章を参照のこと）。

サマリーレポート

サマリーレポートには下記事項を記載することを推奨する：

・ 当該機器に関する情報及びその用途。情報には性能に関する十分な詳細、また適切な場合はラベル表示されてい

る当該機器の詳細図を含めることを勧める。また「使用の適応（indication for use）」エンクロージャも提出するべきである 。

・ 当該機器の構造に関する情報。情報には性能に関する十分な詳細、また適切な場合はラベル表示されている機器の詳細図を含めることを勧める。

・ 一般的にリスク因子を評価するために採用したリスク解析法の特定並びに当該機器の構造詳細及びその解析結果（RNA プレアナリティカルシステムの使用に伴う一般的健康リスクについては第 5 章を参照のこと）。

・ 本クラス II ガイダンス文書に記載されているリスク、並びに自社のリスク解析において新たに特定されたリスクに対処する当該機器の特性に関する考察。

・ 本ガイダンス文書の第 6 章及び第 7 章に記載されている各性能的側面に対処するために採用または採用を意図した試験方法に関する略述。推奨された試験方法を実践する場合は、当該試験に関する記述ではなく、方法名を記載する。推奨試験方法に変更を加える場合は、当該方法名を記載してもよいが、変更の内容及び理由について十分な情報を提供するべきである。各試験に関して貴社は(1) 試験結果から得られたデータを表等の形で明確かつ簡潔に提示するか、または(2) 試験結果に対して適用する合格基準について記述する かのいずれかを選ぶことが可能である（品質システム規制に関する設計管理- 21 CFR 820.30, Subpart C も参照のこと）。

・ 当該機器の設計または試験の如何なる部分に関しても、認知規格の利用を選択する場合は(1)当該製品が市販される前に試験が実施され、定められた合格基準を満たす旨、または(2) 当該規格への適合宣言 のいずれかを含めることが可能である。適合宣言は試験結果に基づくため、当局は貴社が当該規格に示される試験を完了するまでは、厳密には適合宣言を提出することは不可能であると考える。詳細については連邦食品医薬品化粧品法の 514(c)(1)(B)及び FDA ガイダンス、実質的同等性の判定における規格の使用：業界及び FDA 向け最終ガイダンス（http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.html） を参照されたい。

FDA によって特定されたリスクまたは貴社のリスク解析において新たに特定されたリスクへの対処方法が明確ではない場合、当局は当該機器の性能特性について追加情報を求める可能性がある。また当局は、貴社の合格基準の妥当性を評価するために必要とする場合にも追加情報を求める可能性がある（当局は 21 CFR 807.87(l)に基づき、実質的同等性の判定において必要とされる如何なる追加情報についても請求を行う可能性がある）。

簡略 510(k)を提出する代わりに、貴社は 21 CFR 807.87 に基づいて要求され、本ガイダンスに記載されている全ての情報及びデータを提供する通常 510(k)を提出することができる。通常 510(k)には、貴社が採用する方法、データ、合格基準及び結論の全てを網羅するべきである。自社の認可済み機器の改良を検討する製造業者は、特別 510(k)の提出を検討するべきである。

4.適用範囲

本文書の適用範囲は、21 CFR 866.4070（製品コード NTW）に記載されている様に下記の機器に限定される。

21 CFR 866.4070 RNA プレアナリティカルシステム

RNA プレアナリティカルシステムの用途は患者検体を採取、保存、輸送し、検体中の細胞内 RNA を安定化した後に、体外分子診断検査に使用される RT-PCR（リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法）用細胞内 RNA を単離及び精製することである。

これらのシステムは検体採取機器、核酸単離及び精製用試薬、処理試薬/処理具で構成され、核酸単離及び精製段階自動化装置を含むことができる。

5.健康リスク

検体採取段階、もしくは RNA 安定化または精製の段階におけるシステム故障により、サンプル中の RNA の質及び量が低下する可能性がある。RNA の質が低い場合、検査時に RNA の転写シグナルレベルの確実性が損なわれ、不正確な検査結果または不適切な患者管理もしくはその両方を招く可能性がある。RNA の質が低い場合、当該サンプルは RT-PCR 法での使用が不可能となる。その結果検体の再採取が必要となり、診断の遅延につながる可能性がある。更に検体のタイプによっては、再採取はさらなる患者リスクを招く可能性がある（例：組織生検）。リスクのレベルは診断された疾患または管理状態／ステージに応じて異なる。RNA 検査の結果は常にその他の臨床的要素と兼ね合わせて検討するべきである。

FDA は、本文書において取り上げられている RNA プレアナリティカルシステムの使用に一般的に伴う健康リスクを下記の表に示した。特定されたリスクの推奨緩和策は、下記の表に示すとおり、本文書中に記載されている。リスク解析は、貴社の機器に特有の新たなリスクを特定するために市販前届出の申請書を提出する前に実施し、申請書にはリスク解析方法を記載するべきである。本文書に記載されているリスクに対して別のアプローチを選択する場合、または本文書に記載されていない新たなリスクを特定した場合、当該リスクに対処するために活用したアプローチの有効性を立証するために十分な詳細を記載するべきである。

特定リスク

・不正確な結果及び不適切な患者管理
・診断遅延
・患者検体再採取の必要性

推奨緩和策：第 6、7 章

6.機器に関する記述

510(k)には規制、製品コード及び合法的に市販されているプレディケートデバイス（predicate device）について記載するべきである。プレディケートデバイスとの比較における、FDA による当該機器のあらゆる面に対する効率的審査を促進するために、類似点及び相違点の概要を示す表を記載するべきである。

新機器の主要審査事項は、特定用途、検体のタイプ及び活用した技術である。説明情報に加え、当該新機器について十分に情報を提供するために、当該機器の技術に関する、適切な専門家による検証済み参考文献を提出することが可能である。RNA プレアナリティカルシステムの特徴を十分に示すために下記の説明情報を記載するべきである。

用途

当該機器の用途を明確に説明するべきである。用途には当該機器の構成要素（例：チューブ、精製用試薬）、当該機器に使用する検体のタイプ、対象とする用途（例：採取、保存、輸送、安定化）及び処理対象分析物（例：細胞内またはウイルス RNA）を明記し、当該機器が使用される分子診断検査のタイプを列挙するべきである。

メソドロジーに関する記述

当該システムのメソドロジーのあらゆる側面に関する十分な説明を提供するべきである。下記事項を含むことが可能であるが、これらに限定されるものではない。

・ 当該機器の、採取、安定化、または精製機能の実行を目的とした設計の詳細
・ 当該システムにおいて使用される可能性がある検体のタイプ
・ 装備または推奨される構成要素及び当該システムにおけるその機能

7.性能特性

抽出された RNA の質は、RT-PCR 診断検査を質の高いものとする上で非常に重要である。ラベリングの記載内容に従い、RT-PCR 分析における使用に対する RNA の安定性、純度、完全性、収量、繰り返し性、再現性及び適合性を実証するために、臨床検体を用いて、統計に基づいた調査を実施するべきである。

特定調査推奨事項

採取パラメータ：

血液検体採取量

血液採取装置がラベリングに記載した有効期間にわたり、標準採取量の 90%から 110%の間の量を維持できるか否かを評価することにより、ラベリングに記載した採取量を実証するべきである。採取量に関する調査デザイン及びパラメータの例は、「静脈血検体採取用採血管及び添加剤：認可標準　第 5 版（2003）」、米国臨床検査標準協議会（CLSI）、文書 H1-A5 に詳述されている。

その他の検体材料（細胞、組織）

検体採取及び保存方法に関する選択内容を記録し、正当化することを推奨する。検体採取に関して質問がある場合は、体外診断機器評価安全性事務局内の該当部署まで問い合わせをするべきである。

RNA の品質に関する評価：

RNA の収量

当該システムから得られる RNA の最低収量を設定し、一貫して達成可能であることを実証するデータを提供するべきである。RNA の収量は通常 Tris-Cl(pH 7.5)で希釈し、分光光度計を用いて測定する 260 nm (A260)の吸光度と定められている。

RNA の安定性

当該システムが許容性能（例：RNA 収量、純度及び遺伝子の転写プロファイルの微小変化）を貴社が推奨する検体の保存時間及び温度において維持する能力を評価することにより、ラベリングに記載した検体保存及び輸送に関す

る内容を実証するべきである。
適切な調査としては貴社がユーザーに推奨する温度、時間の諸条件、または凍結解凍サイクルの回数において実施する血液検体から単離した RNA の分析が含まれると考えられる。特定の RT-PCR 診断検査方法における RNA の収量、純度、完全性、及び性能の許容範囲基準を明確に記述するべきである。

RNA の純度及び完全性
RNA 純度の許容範囲を設定するべきである。通常は pH 7.5 で A260/A280 とされている。単離された RNA の全体的な完全性を実証するデータを提供するべきである。また精製された RNA サンプル中のゲノム DNA(gDNA)の許容レベルを設定し、その支援データを提出するべきである。

RT-PCR に対する適切性及び検査の検証
分子診断検査に使用される RT-PCR 法実施において、当該システムが使用可能であることを実証するために、RT-PCR 検査による当該システムの試験を含むべきである。
当該検査が FDA による審査を通過したもの、または承認を受けたものではない場合、貴社は 510(k)に検証内容を記載するべきである。

適合性の調査には、RNA プレアナリティカルシステム内の試薬が核酸増幅を阻害していないことを実証するための試験を含むべきである。

機器の安定性：
有効期間（例：試薬その他の構成要素）を立証するために、機器の安定性試験を含むべきである（EN 13640 ミ 2002 体外診断用試薬の安定性試験を参照のこと）。

精度（繰り返し性／再現性）：
RNA 採取・安定化・精製用システムの再現性を十分に検査するべきである。
「定量測定法の精度実績の評価：認定ガイダンス」(2004) 臨床・検査標準協会（CLSI）文書 EP5-A2、「定性試験実績の評価のためのユーザープロトコル：認定ガイダンス(2002)、CLSI 文書 EP12-A、及び「定量検出限界値の設定のためのプロトコル：認定ガイドライン」(2004)、CLSI 文書 EP17-A に試験デザイン、計算のためのガイドライン、及び性能に関する記述のためのフォーマットが記載されている。
試験デザインには下記の内容が含まれるべきである。

・ 試験は、intra-assay、inter-assay 及び total-assay の再現性を特徴づけが可能となるようにデザインする

・ 当該機器に対する推奨 RNA 濃度に近い様々な RNA 濃度の適切な試料を使用する。試料の数は最低 10 以上とすることを推奨する。当該機器と共に使用される全タイプの試験サンプル（例：全血、口腔スワブ、組織またはその他対象となるマトリックス）に対して試験を行うべきである。

・ 再現性試験で使用されるサンプルは、確実に試験場において実際の患者検体から得られたものとする。擬似サンプルは患者検体が入手できない場合のみ使用することができる。処理は当該機器のラベリングに記載される推奨

手順を模倣したものとするべきである。

・ 試験場は 3 箇所以上とし、各試験場に配置される複数のオペレーターは、教育及び経験の観点から潜在的ユーザーを反映する者とするべきである。市販後に試験実施のためのユーザートレーニングが必要な場合はオペレーターのトレーニング時に情報を提供するべきであるが、想定されていない場合は、試験場において（添付文書以外の）トレーニング内容を追加するべきではない。

・ 貴社システムの RNA 収量の再現性及び繰り返し性の特性を示す。試験は最低 3 人の有資格オペレーターが実施し、各機器の RNA 収量は分光光度法を用いて測定するべきである。各検体及びオペレーター、並びに全オペレーター及び試験場の平均、標準偏差、変動係数を報告するべきである（繰り返し性の一評価基準として）。

・ RNA の純度及び完全性の再現性並びに繰り返し性を確立する。3 セットの試験器具を用いて 3 人以上のオペレーターが試験を実施するべきである。各機器の RNA の収量は分光光度法を用いて測定するべきである。結果が、ラベリングに記載される RNA 純度の設定範囲内にあることを実証するべきである。

・ 機器のオペレーター、ロット、実施日、試験所等の差異にかかわらず再現可能な RNA の転写シグナルレベルが得られることを立証する。

・ 再現性試験で使用される手順は、ユーザーに対して推奨される添付文書記載の手順と同一であることを確実にする。

・ 当該システムの期待性能を十分に検証するために、複数の製品ロット及び装置（試験システムの一部である場合）を使用する。

貴社が提出する 510(k)の試験デザインに関する記述箇所において、試験時の安定要因及び不安定要因（例：試薬ロット、オペレーター）を明示し、データを評価するために用いた計算方法及び統計解析手法に関する記述を含むべきである。

装置の装備及びソフトウェア（該当する場合）

システムに RNA の単離及び精製段階の自動化用装置が含まれる場合、http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/337.pdf にて入手可能な文書、FDA/CDRH「FDA 審査員及び業界向けガイダンス：医療機器に含まれるソフトウェアの市販前申請に関するガイダンス」に詳述される全ての情報を提出内容に含むべきである。装備方法を明示するために、装置マニュアルの写しを含めるべきである。繰り返し性及び再現性データを含む全ての分析性能データは当該自動システムを用いて作成するべきである。

8.ラベリング

市販前届出の申請書には、21 CFR 807.87(e)の要求事項を満たすために十分なラベリングに関する詳細を記述するべきである。下記の提案事項の目的は、21 CFR 807.87(e)の要求事項を満たす推奨ラベリングの作成を支援することにある。最終ラベリングは 510(k)審査を通過するために必要とされるわけではないが、体外診断機器の州際通商が開始される前に 21 CFR 809.10 の要求事項を満たさなければならない。

使用説明

検体採取（例：血液）から RNA の単離及び精製までの段階における当該システムの明確かつ簡潔な使用方法を提供し、RNA の単離及び精製の段階における推奨ワークフローを記載するべきである。適切な場合には絵文字及びフロー図を使用するべきである。

限界

ラベリングには貴社システムの限界に関する下記の様な文言を記載することを推奨する。

・ 性能特性は全ての転写物に対して確立されたものではない。ユーザーは対象となる他の転写物に対して、適切なシステム性能特性を定めることに責任を負う。

・ 本システムの用途は、ヒト全血から抽出された細胞内 RNA の精製であり、ゲノム DNA またはウイルス核酸の精製における使用は意図されていない。

・ 本システムの用途は、白血球数が 4.8 x 106 〜1.1 x 107 白血球/ml のヒト全血から抽出された細胞内 RNA の精製である。

安定性

製品の保管条件及びサンプルの安定性に関する情報をラベリングに記載することを推奨する。

性能特性

RNA の純度、収量、繰り返し性、再現性、及び遺伝子転写レベルの安定性等の製品の性能情報をラベリングに記載することを推奨する。性能特性を確立する上で使用されたプロトコルに関して、使用材料及び結果を含めた全側面から説明することを推奨する。

ユーザーマニュアル

ソフトウェアが貴社製品の構成要素とされる場合は、RNA プレアナリティカルシステムの全構成要素に関するユーザーマニュアルの提供を推奨する。マニュアルにはソフトウェアの役割、ユーザーとソフトウェアとのインターフェース、並びに性能試験の結果に関する十分な記述を施し、当該ソフトウェアが本来の機能を発揮することを実証するべきである。

ユーザーによる当該ソフトウェアの正確な使用を促進する目的において、コンピューター画面上のアイコン、グラフィカルユーザインターフェイス（GIU）等を推奨する。

可能な場合は、ユーザーが誤操作または装備の失敗を認識する方法及びトラブル解決の手引きもユーザーマニュアルに記載するべきである。

2. ガイドラインの検討過程

2.1 第 1 回開発ワーキンググループ委員会

(1) 開催日時　　平成 22 年 10 月 4 日　(月)　 15：00〜17:00

(2) 開催場所　　オフィス東京　2 階 L 会議室

(3) 議事次第

1) 開会の挨拶と資料の確認
2) ガイドライン事業の説明
3) 委員の紹介と座長の選任
4) DNA チップガイドライン事業の説明
5) 話題提供（発表 30 分間、討議 10 分間）
   「個別化医療と RNA チェック」的場　亮氏（株式会社 DNA チップ研究所代表取締役社長）
   内容は「1.3.1 話題提供(1)」項にまとめた。
6) 遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドラインに関する討議
   ・ガイドラインに関する説明
   ・MAQC-II のまとめ
   ・バイオチップコンソーシアム委託調査について
   ・平成 21 年度ガイドライン検討項目について
   討議項目
   ・ガイドライン作成のスケジュール（必要な情報や調査項目、分担・グループ分け）
   ・ガイドラインの項目に関する討議（具体的な中身について、簡単に）
7) 英文ガイドラインの検討
   ・英文のチェック
8) 次回の予定

(4) 配布資料

資料 1：ガイドライン事業に関する資料
資料 2：話題提供資料「個別化医療と RNA チェック」
　　的場　亮氏　株式会社 DNA チップ研究所 代表取締役社長
資料 3：MAQC-II のまとめ
資料 4：委託研究実施計画書（バイオチップコンソーシアム委託）
資料 5：「平成 21 年度開発ガイドラインワーキンググループ委員会の検討結果」
資料 6：DNA チップ開発ガイドライン検討資料
6-1：「クラス II 特別規制ガイダンス文書：乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム：2007 年 5 月 9 日」（翻訳版）
6-2：”Class II Special Controls: Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis” (May 9, 2007) （原本）

6-3：「in vitro 診断用複数指標測定法：ガイダンス草案：2007 年 7 月 26 日」
（翻訳版：平成 21 年度配付資料 3-1）

6-4：”In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays” (July 26, 2007)
（原本：平成 21 年度配付資料 3-2）

6-5：「クラス II 特別管理ガイダンス文書：RNA プレアナリティカルシステム（分子診断検査に使用する RT−PCR 用 RNA 採取・安定化・精製システム）：2005 年 8 月 25 日」
（翻訳版：平成 21 年度配付資料 3-3）

6-6：”Class II Special Controls Guidance Document: RNA Preanalytical Systems (RNA Collection, Stabilization and Purification Systems for RT-PCR used in Molecular Diagnostic Testing)” (August 25, 2005) （原本：平成 21 年度配付資料 3-4）

6-7：“DRAFT GUIDANCE: Pharmacogenomic Data Submissions”（August 24, 2007）
（原本：翻訳無し）

資料 7：英文ガイドライン

7-1：” Development guidelines 2007: Diagnostic device for personalized medicine (DNA microarrays) - DNA microarray for genotyping - (May 2007, Ministry of Economy, Trade and Industry)”

7-2：テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）開発ガイドライン 2007−遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して−（平成 19 年 5 月、経済産業省）

(5) 議事概要

・ガイドライン検討項目について、前年度検討内容（資料 5）および補足資料（FDA のガイダンス、乳がんの遺伝子発現プロファイリングシステム、IVDMIA など）を説明した。

・ガイドライン作成の進め方に関して討議を行った。

〇平成 21 年度の委員会で検討したように、測定装置、評価、標準の 3 つの項目と全体の 4 つの項目に分けて検討する。

・内容に関する討議は以下のようである。

〇評価法のところは何を作るのか。

〇装置の中に評価法が入っている場合もある。チップの評価については装置だけではないところもある。診断のための評価ではなく、あくまでも装置の評価である。診断に貢献する装置の評価法という観点から、項目立てをする。

〇エンドポイントの置き方によって、当然求める基準も変わってくるし、バリデーションにおいても、まだやり方が決まっていないところは今後継続的に検討しなさいというような形で置いておくのか。

〇どのアルゴリズムを使うのがいちばん妥当なのか、あるいはいちばん成功確率が高いのかを知りたいとなると、まだ決まったものはない。それをどのような記載にするか。

〇具体的な数値はないので、誤診のない方向に振るようにスレッシュオールドを設定する。逆に、リコメンドするものを判定するときには、より絞り込んだ側に設定する。

〇各遺伝子の出現量ようなものも個別にフィードバックしてほしい。オール・オア・ナンで返すの

がいいのか、将来的には評価の方法として考えるべきということまで入れるのか。
〇Oncotype DX などは中間点がある。
〇患者さんに、こういう臨床試験があって、何パーセント再発することになって、このグループにあなたは入っているけれども、化学療法をしますか、しませんかと聞く。結局判断は患者さんに任せる。そういう提示の仕方もある。
〇例えばデータの管理については、生データとかイメージファイルを保存するようにという形のガイドラインも評価方法の中に入るのかなと思う。判定はどういうアルゴリズムを使ったかを明記する。

2.2 第 2 回開発ワーキンググループ委員会

1) 開催日時：平成 22 年 11 月 29 日 (月) 15：00～17:00

2) 開催場所：オフィス東京 ２階 Ｌ会議室

3) 議事次第
   1) 開会の挨拶と資料の確認
   2) 第 1 回委員会議事の確認
      ・第 1 回開発 WG 委員会議事について
      ・第 1 回審査 WG 委員会議事について
   3) 話題提供（発表 30 分間、討議 10 分間）
      「がんワクチンゲノミクスに基づくがんワクチン適格性予測診断キット及びがんワクチン副作用診断キットの研究開発」 九州大学 久原 哲 教授
      内容は「1.3.1 話題提供(2)」項にまとめた。
   4) 委託調査（JMAC）の中間報告
   5) 遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドラインに関する討議
      ・測定装置：橋本委員、秋山委員
      ・標準化：久原委員、桑委員
      ・評価：油谷委員、楠岡委員
      ・全体の取りまとめ：林座長、事務局
   6) 英文ガイドラインの検討
      ・英文のチェック
   7) 次回の予定

(4) 配布資料

資料 1：第 1 回委員会議事録など
   1-1：第 1 回開発 WG 委員会議事録
   1-2：第 1 回審査 WG 委員会議事録
   1-3：第 1 回審査 WG 委員会資料「国内外の規制と米国での認可状況」

1-4：第 2 回審査 WG 委員会議事次第

資料 2：話題提供資料

「がんワクチンゲノミクスに基づくがんワクチン適格性予測診断キット及びがんワクチン副作用診断キットの研究開発」　九州大学　久原　哲　教授

資料 3：委託調査（JMAC）の中間報告資料

「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況調査中間報告」バイオチップコンソーシアム

資料 4：DNA チップ開発ガイドライン検討資料

4-1：「平成 21 年度開発ガイドラインワーキンググループ委員会の検討結果」（第 1 回委員会資料 5）

4-2：委員の作成したドラフト

資料 5：英文ガイドライン検討資料（資料 5-1 と 5-2 を対応表形式で表示）

5-1：テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）開発ガイドライン 2007−遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して−（平成 19 年 5 月、経済産業省）

5-2：” Development guidelines 2007: Diagnostic device for personalized medicine (DNA microarrays) - DNA microarray for genotyping - (May 2007, Ministry of Economy, Trade and Industry)”（委員による改訂版）

(5) 議事概要

〇作成するガイドラインのドラフトを議論して、最終案をまとめる。

各項目についての議論の内容は、主として以下のようである。

〇「測定装置（チップと装置）」

2.1「原理と構造」は、(1)「遺伝子発現解析用 DNA チップの検出原理」、 (2)「チップと装置の構造」。ここはジェノタイピングと一緒の形で記載。

2.2「方法」は、(1)の「検出の概要」についてはジェノタイピングをベースにして変更。

(2)「装置の機能」は前回に準じた形。ポイントは「また標準チップや基準光源などの基準信号源による読取装置自体の校正を行うことが望ましい」で、具体的に、資料 4-1 の 5 頁に、昨年度の課題をいくつかピックアップした。「測定装置（チップと装置）」として、「装置の再現性、信頼性を評価する方法（標準チップなど）」ということで、2.2 の(2)で「標準チップ」という言葉を入れた。

(3)「再現性」の「DNA チップ、および検査システム」で、「分析間」、「アッセイ」をすべて「分析」に変えた。

(4)「検査の品質管理」の「適切な陽性対照、陰性対照」は、「対照」で統一した。

2.4「必要とするサンプル・検体、その前処理・保存等試薬について」

(1)の「検体・サンプル」。より繊細な RNA を扱うということで、文面を変更した。

(2)は、特に今回は RNA を使うということで、変更した。RNA の分解によって測定結果が影響されるので、それを保証する基準を設けなさいという記載。

2.7「品質管理」。(1)「DNA チップ」は、「特に DNA チップの品質管理に関連しては、ISO/NP16578 規格名称『マイクロアレイを用いた特定核酸配列の検出に関する一般的定義と要求事項』」という言葉を追加。

〇RNA の場合は cDNA。DNA だけではなくて PNA なども使う可能性がある。

（「標準」について）

〇**2.3「標準」、「標準物質について」**。「標準物質」としては、人工 RNA の配列、DNA チップ用とか RNA の発現解析用の DNA チップ。人工配列というものを作らないといけない。標準物質として定義をするときに、ある値をどこかで認証しないといけないので、認証の方法を決めておかないといけない。核酸の濃度とコピー数ぐらいを認証したものを、どこかで提供することが必要。標準物質の保存法や安定性も含めて、安定性基準の設定等をきちんと決めないといけない。

〇エクスプレッションプロファイルを問うために、どういう遺伝子をリスト化していくかということも考えないといけない。

〇配布体制をどういうように構築していくかも考えておかないといけない。

〇RNA の標準物質をどこかの機関でまとめるのか。⇒　一部は産総研で濃度とコピー数という形で認証を出した。

〇精製された単一の RNA 種ということか。MAQC では市販の RNA を使っている。2 種類の RNA、脳から採った混ざった RNA などを使う。あるいはスパイクイン。標準の物質というのは精製された RNA、単一の RNA ではなくて、むしろ市販品でもいい。みんなが共通して使えるもので、データを比べるタイプの標準標品。

〇市販の RNA はロットが違うとかなりプロファイルも異なってくる。

〇標準物質は、内部標準と外部標準とがある。内部標準の取り方も検討が必要。外部標準についても単一の RNA なのか、RNA のミクスチュアを使うのか、場合分けが必要。

（「評価方法」について）

〇「測定装置」**2.3 (2)「感度・ダイナミックレンジ」**についても、「標準検体、標準物質などを用いて」とあるが、外部標準になるか内部標準になるか場合分けをして記載する。

3.「評価法」の 3.2「データ解析、解析ソフトについて」。比較方法としては定量 PCR、TaqMan 法や次世代シーケンサーにおいて、ほかのプラットフォームの結果との一致度を確認する。遺伝子が重要な意味を持つ場合は、両者が一致しなければならない。複数遺伝子で判定アルゴリズムを構築するので、それ以外のサブ的な遺伝子に関しては、必ずしも一致しなくてもよい。

3.5「比較試験・臨床評価試験」。「DNA 濃度」を「RNA」に変更。「150 例以上」という言葉に関しては、前回のジェノタイピングと同様。150 例以上集まらないレアな疾患、あるいは 150 例に満たなくても有効性が示される場合に関してはこの限りでない。

3.8「その他」に関しては、積極的に承認していただきたいという言葉に変えた。

〇ジェノタイプと違って症例数の点が難しい。アルゴリズムの判定は実際の患者さんでやらなければいけない。装置の場合、新しい診断チップを作ったときに、コンテンツがきちんと測れていれば、装置としてはよい。

〇乗せているコンテンツが有用なのか、このガイドラインで収めるには難しい。

〇アルゴリズムの妥当性とは、例えば予後の悪い人を判定した人が、確かに 5 年後には予後が悪かったとか、それが何パーセント当たるかとか。⇒　かなり厳しい。

〇実用的に、いまは染色体の検査には 3 週間ぐらいかかるが、メッセージの RNA のレベルだとすぐに分る。そういう時間のファクターを入れると、効果的である。

〇そのアルゴリズムが、そこで使われている理由が説明できればいい。

〇「有用性」という言葉のほうがいい。

〇目的遺伝子というのがよくわからない。目的遺伝子がたくさんある場合もあれば、特別な目的の遺伝子がある場合もある。例えば 1,000 の目的遺伝子があったら、1,000 調べないといけないということになってしまう。「調べることができる場合においては、調べて示すことが望ましい」というほうがいい。「積極的に承認を与えるべきものである」というのは、書いていいものかどうか。
〇症例数を何例か出したら、その根拠を示す必要がある。ガイドラインに規定されると、ガイドラインを利用される者はガイドラインに「150」と書いてあるからと言える。本開発WGの責任として、この 150 の妥当性を述べなければいけない。例えば過去の研究や論文から導き出した数値ですという説明が必要である。
〇前回のジェノタイピングでも 150 例と書いてあった。
〇品目が違ったら、数が違ったり目的が違ったりということがある。
〇150 は一般的な体外診断薬の評価基準である。そのまま当てはめられるかどうかは議論を要する。
〇ジェノタイピングはたくさん並んでいても、それぞれ 1 個 1 個のジェノタイピングの測定。発現解析の場合、何十個測って、その全体としての判定なので意味合いが違う。
〇数が少なくてもいいのではないかというところは問題。厚生労働省が希少疾病やオーファンに入れるか、一般の医療機器の審査の中で見るかは、世の中にどのくらい疾患の数があるかが重要である。

【全体の取りまとめ】
〇大部分はジェノタイピングのものをベースにして取りまとめることとした。「本ガイドラインの目的と範囲」について目的はほぼ同じで、ジェノタイピングと違うのは、DNA チップによる検査・診断への応用である。「疾患の早期発見・早期診断、客観的疾患の分類・確定診断、治療法選択、病状変化把握や治療効果モニタリングなどが考えられる」を入れた。臨床を想定する場合には、高い信頼性や再現性が重要。発現解析では解析対象が RNA なので取扱い注意が必要である。
〇「検査対象とリスク」。「血液、生検組織、手術採取標品、病理検査用パラフィン包埋標品などが考えられる」とした。「測定結果は疾患の診断、治療法選択、病状経過や薬剤結果のモニターなどの参考」で、参考とした。リスクは個人情報の保護に注意する必要がある。
〇「先行事例」は、MammaPrint、Oncotype DX を記述する。

2.3 第 3 回開発ワーキンググループ委員会
(1) 開催日時：平成 23 年 2 月 14 日 (月)　15：00〜17:00

(2) 開催場所：オフィス東京　２階　Ｌ会議室

(3) 議事次第
1) 開会の挨拶と資料の確認
2) 第 2 回委員会議事の確認
・第 2 回開発 WG 委員会議事について
・第 2 回及び第 3 回審査 WG 委員会議事について

3) 委託調査（JMAC）の最終報告（発表 30 分間、討議 10 分間）
「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況調査最終報告」
特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム事務局長　中江裕樹氏
内容は「1.3.3 動向調査」項にまとめた。
4) 遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドラインに関する討議
・測定装置：橋本委員、秋山委員
・標準化：久原委員、桑委員
・評価：油谷委員、楠岡委員
・全体の取りまとめ：林座長、事務局
5) 英文ガイドラインの検討
・英文のチェック
6) その他
・ガイドライン策定・公表の説明

(4) 配布資料
資料 1：第 2 回委員会議事録など
1-1：第 2 回開発 WG 委員会議事録
1-2：第 2 回審査 WG 委員会議事録
1-3：第 3 回審査 WG 委員会議事次第
資料 2：委託調査（JMAC）の中間報告資料
「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況調査最終報告」バイオチップコンソーシアム
資料 3：DNA チップ開発ガイドライン検討資料
3-1：平成 22 年度第 2 回開発ガイドライン WG 委員会検討内容
3-2：今回委員が作成したドラフト
資料 4：英文ガイドライン検討資料
日英文対応表（再校正版）
資料 5：ガイドラインの策定と公表の説明資料

(5) 議事概要
【討議】遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドラインについて討議した。
主たる内容は以下のとおりである。以下に各項目について担当者を決め議論を進めた。
【測定装置】
・測定装置(2)のチップと装置の構造：「プローブ DNA」の設計指針のコメントと「PNA とか LNA とか人工核酸を用いる場合、」というコメントを含めた。
・**2.2 方法**： (1)検出の概要。プロトコル、即ち検体サンプルの準備から検出・判定に至る全工程の流れ、特に「RNA 抽出・RNA 増幅・標識など」にコメントを加えた。「チップ・装置に導入する前工程で、チップ・装置へのセッティング、装置での処理手順」。
(2)装置の機能：標準チップの説明を削除。「標準物質を用いて測定装置の評価」というコメントで標準物質とのつながりを持たせた。

・**2.3 (3)再現性**：前回議論になった 3 カ所以上の施設で実施されることというコメント；ハードルが高いので、統計的に解析が可能である 3 データ以上ということで、「同一施設で 3 人以上の異なった測定者」で実施されることとした。検査するサンプルは同一施設のみではなく、3 か所の施設から収集することとした。
〇「同一施設で 3 人以上の異なった測定者」は、本当に異なった測定者かどうか確認できない。同じ施設では 3 つの独立したデータを出すこと。何人かというのは問題ではなく、データのセットが 3 つあって、それが独立であればよい。例えば ISO の基準に則ってやればいいと記載すればよい。
〇何箇所とか何人とかというのではなくて、データの独立性が高いということを記述して、独立性という意味について説明するという形にすればよい。
〇サンプルを 3 カ所からもらうというのは結構ハードルが高いのではないか？
〇複数施設からというように 1 個下げる。1 カ所で申請するというのは危険。
〇治験のフェーズワンでは施設は 1 箇所。施設が複数ではないから妥当性がないというのは、論理がない。
〇土俵に乗らないわけではないので、「複数」に変える。独立した 3 データも直す。

【標準化】
〇**3.2(2)標準物質**：JCTLM でも WG が議論。産総研の担当者が資料を準備する。
・標準物質としての必要事項：公式に認められる国際的に通用する標準物質（ISO Guide 34）。認証標準物質で公式に認められるものが、RNA 対象の定量評価に必要である。
・ 1 次標準物質は多量にできないので、製品の品質管理には二次標準物質を用いる。
・**4.2 (1)品質管理**：ロット毎の遺伝子 cDNA 配列の確認によって相同性を担保。
・品質同定のための「純度」の規定、「濃度の単位」を決める手順が必要。外部標準物質との整合性試験も必要。
〇標準物質の管理について、企業側に使ってもらうガイドラインであり、一次標準物質については、管理をしている所の標準物質を使うのが望ましい、との記述が適当である。企業が品質管理をしなければいけないような印象を受ける。企業が申請書に記載するとか、そういう形が妥当である。
〇DNA は 600 ベースの真ん中に 4 つの ATGC の違いを入れた核酸標準物質で承認をとる。RNA も同じように、長さは 500 ベース。デザインされた配列の DNA を作って、RNA を大量に生産して、精製・定量して濃度を認証する。
〇産総研で作られた標準物質の影響力について；少なくとも国内で開発するときには産総研の作られたものを使えば問題ないという位置づけか。⇒それで進めたいということである。

【評価】
・**3.1「評価項目」**：⑤臨床的実効性を「判定のアルゴリズム」に修正。
・**3.2「他の発現解析手法との比較」**：DNA チップの評価は、「他の遺伝子発現の「解析法」と比較・検討することが望ましく」と変えて、重要な遺伝子については、正確に定量する方法で比較して、両者の一致率を検討する。MammaPrint のような 70 遺伝子すべてについて定量するのではなく、「本当に診断上、重要な遺伝子を対象にきちんと検証する」。
〇重要な遺伝子というのは？

〇アルゴリズム上、診断・判定において寄与率の高い遺伝子のこと。70 遺伝子の中で、同じウエイトですべて判定するのではなくて、ウエイトの高い遺伝子について定量する。
〇重要な遺伝子が何かを言わないと、何が重要なのかわからない。その重要な遺伝子について、「以下のことをすること。」がよい。
・3.3「データ解析・解析ソフトについて」: **3.2「発現解析手法との比較」**とし、3.3 で、実際にデータ解析・解析ソフト、アルゴリズムに関してに分けた。
・解析ソフト :「解析ソフトについては、同一データから同一の結果が得られること。
その再現性を保証するためには、アルゴリズムを明確に表現することが望ましく、具体的には正規化の手法、データ補正の方向、マーカー遺伝子の抽出方法、判定の方法などを数式等で表し、数値化したデータに基づき判定されることが望ましい」。
・3.5「比較試験・臨床評価試験」: 独立した 3 データ、下の検査するサンプルについても「複数施設から」と修正。
・3.6「判定アルゴリズム」: 後半の部分で「複数施設から収集したサンプルを用いた統計的有意差を示すデータの提出が要求される」と変えた。具体的な数値を出さずに、統計的有意差を示すことができればそれで良い。「ただし」で、症例数の少ない場合を例外にする。
〇なるべくハードルを低くして、確実に統計的解析ができる数を得る。
〇「医師による日常的な観察と併せて、診療上の意思決定を補完する目的」というのは、具体的にはどういう状況か。
〇例えば Oncotype DX のように、最終診断ではなくて、結局化学療法をスキップできるかどうかの指標。臨床病理学的に乳がん診療ガイドラインがあるが、ボーダーラインにあるような患者に対して Oncotype DX の結果、どちらの治療を選ぶかは、結局ドクターの裁量による。
〇ほかの箇所に比べると、ここだけすごく詳細。最後の 2 行は、より少ない症例で有効性が十分に示される場合はもちろん必要だが、日常診療の意思決定を補完する云々、文章が長くて具体的すぎる。

【全体の取りまとめ】
議論された内容をまとめて各委員におくり確認を得る。

遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2010（案）

1.概要

1.1 遺伝子発現解析用 DNA チップ

DNA チップは、基板の上に特定の塩基配列を持った DNA を高密度に配置し、固定したものである。この DNA をプローブとして、検体標品を精製・標識など前処理したものに対して反応させ、その反応物をレーザー光や電気的・化学的検出法によって高感度に検出する。これによって多数の遺伝子や多型 DNA について網羅的な解析を可能にするものである。遺伝子発現解析用 DNA チップは遺伝子発現をもとに遺伝子の機能状態についての網羅的な解析を目的としたものであり、その解析対象は遺伝子型解析の対象であるゲノム DNA などとは異なり、主に RNA、もしくは、それを調製した試料である。

1.2 本ガイドラインの目的と範囲

DNA チップは、近年の技術的進歩によって、基礎研究用のみならず、あらゆる疾患の検査・診断や各種薬剤感受性の検査などに利用されるようになってきており、新たなジャンルの次世代医療機器として期待されている。一方で、DNA チップは信頼性や再現性、標準化など臨床現場に広く導入するにはまだ問題も多い。これらの問題点を解決し、医療機器として DNA チップの開発意欲を向上させ、DNA チップ及び関連機器の開発を促進し活性化することを目的に、まず遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップについて「テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）開発ガイドライン 2007」を策定し、公表した（平成 19 年 5 月、経済産業省）。今回は、遺伝子発現解析用 DNA チップに焦点をあて、医療機器としての遺伝子発現解析用 DNA チップ及び関連機器の開発の促進・活性化を目的に、その指標となるためのガイドラインを策定する。

遺伝子発現解析用 DNA チップによる検査・診断への応用としては、疾患の早期発見・早期診断、客観的疾患分類・確定診断、治療法選択、病状変化把握や治療効果モニタリングなどが考えられる。臨床検査や診断などの実臨床で DNA チップを用いる場合、得られるデータの高い信頼性や再現性が重要であり、判定ミスや判定の曖昧さを極力排除しなければならない。特に遺伝子発現解析用 DNA チップの解析対象である RNA は不安定な物質であるため、検体の保管・運搬及び前処理を含めた取り扱いにおける質保証、さらに再現性や信頼性の確保など様々な問題点がある。この点については後に項目別に述べる。

DNA チップは専用の測定装置とともに使用され、複数遺伝子の測定値をアルゴリズムに基づいて解析し、医療情報として提供する。DNA チップおよび関連装置の開発の促進には、高性能な測定装置の開発だけでなく、データの互換性や精度や再現性の向上のための標準化も必要であり、またチップや装置の評価法についても指針が必要と思われる。そこで、本ガイドラインではチップを含めた測定装置、その評価方法、標準化と大きく 3 つの項目にわけて記述する。

1.3 検査対象とリスク

検査対象は患者及び検査を希望する健常人であり、その血液、生検組織、手術採取標品、病理検査用パラフィン包埋標品などが考えられる。特に生材料の採取にはその迅速性、適切な保存処理がその後の解析に決定的な影響を与えると考えられ、そのプロトコルの標準化が重要な問題である。得られた測定結果は疾患の診断、治療法選択、病状経過や薬剤効果のモニターなどの参考となる。また、検体の採取には侵襲を伴うため、その負担とリスクを軽減する工夫や事故の補償に配慮すべきである。RNA が解析対象であってもそこから一部のゲノム情報も得ることができるため、遺伝子型解析と同様に個人情報保護に注意する必要がある。

1.4 先行事例

遺伝子発現解析用 DNA チップの臨床応用がすでに始まっている例として、国外で開発された乳がんの治療法選択に用いられる MammaPrint があり、本邦でも保険適用外ではあるが一部医療機関で用いられつつある。また、DNA チップとは異なるが、同様に乳がんの治療法の選択の際の指標として、RNA を対象とした複数遺伝子の発現解析診断キットとして RT-PCR 法を基礎とした製品 Oncotype DX が実用化され、我が国の臨床現場において保険適用外で使用されている。

2.測定装置(チップと装置)

2.1 原理と構造

(1)遺伝子発現解析用 DNA チップの検出原理

RNA の検出方式、装置で検出する出力信号を生み出す機構について詳細に検討する。

(2)チップと装置の構造

基板やプローブ DNA などチップを構成する主要素の仕様や形状・サイズ・構造などについて検討すること。特にプローブ DNA に関しては、Tm 値、GC 比、配列の特異性や長さなど、プローブ設計の要件について検討すること。また、PNA や LNA などの人工核酸を用いる場合はその化学的性質についても検討することが望ましい。また装置に関しては、装置本体の構成、装置を構成する各構成要素の仕様、機能の概略などについて検討すること。

2.2 方法

(1)検出の概要

プロトコル、即ち検体の準備から、検出・判定に至る全工程の流れ、特に RNA 抽出・RNA 増幅・標識等のチップ· 装置に導入する前工程、チップ・装置へのセッティング、装置での処理手順（処理条件）、信号から判定を導く工程等について技術的に詳細に検討すること。装置での処理は、マニュアル操作と自動操作の区別も明記し、操作におけるリスクについても評価することが望ましい。

(2)装置の機能

信号検出特性に影響を与える可能性の高い、温度制御機構、試薬送液機構、測定系、機械動作機構などは、各機構の動作、性能、役割を技術的に評価すること。また標準物質を用いて測定装置の評価や基準光源などの基準信号源による測定装置自体の校正を行うことが望ましい。

2.3 特異性、感度・ダイナミックレンジ、再現性

(1)特異性

他の手法の解析により配列や濃度が既知である試料を用いて、実験的に DNA チップの特異性を検討すること。実験での評価が困難な場合は、DNA プローブの選定プロセスを詳細に説明することが望ましい。また、目的遺伝子以外と交差反応する可能性がある場合は、そのリスクについても検討することが望ましい。

(2)感度・ダイナミックレンジ

標準検体、標準物質などを用いて、検出系の検出限界濃度やダイナミックレンジを検討すること。この際、使用した DNA チップと検出装置、反応プロトコル、検出条件などを必ず明記することが望ましい。

(3)再現性

DNA チップ、および検査システムによって得られるデータの再現性は十分に検証すること。再現性試験は、以下の項目について行うことが望ましい。

・DNA チップ、および検査システムによって得られるデータの再現性は十分に検証すること
・有意な再現性を統計学的に判断するため、同一と見なされる試料に対し、少なくとも３つ以上の測定データを得ること
・検体は、複数の施設から収集すること
・再現性試験で使用される手順が、添付文書に記載される予定の手順と同様であること
・複数の製品ロットを使用すること

(4)検査の品質管理

適切な陽性対照、陰性対照を設け、各種対照の意義、それらの結果がもたらす管理項目について技術的に検討すること。また、検査機器の設定条件に対するモニタリング方法及びフィードバック方法を検討し、所定の条件で検査が実施されていることをどのように管理されているか説明すること。各コントロール、モニタリング、フィードバックにより得られる情報から、異常データとその管理方法を想定することが望ましい。

(5)その他、性能特性に影響する要因

DNA チップを含めた測定における交差汚染には、別検体・別試料の混入の二者があり得るが、それぞれの予防に対してとるべき操作環境・設備・手順について技術的に検討し、また、交差汚染を評価するための試験を実施しその結果を残すことが望ましい。

検体に含まれる潜在な干渉物質は、必ずしも試料の調製によって除去できるとは限らず、試料の調製、または DNA チップでの検出に干渉する場合もある。したがって干渉物質が検出性能に及ぼす影響について特性評価をすることが望ましい。なお検査中の各種条件について、その設定根拠、特に RNA の定量に対する安定性について検討すること。

2.4 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存等、試薬について

(1)検体

検体の品質が RNA の品質や RNA 増幅・標識に大きく影響するため、RNA を得る検体の種類（例えば血液、組織）およびその採取方法、採取量について検討すること。また検体の管理・保管方法については検討することが望ましい。

(2)検体の前処理

検体から RNA を抽出・精製する方法について検討すること。また RNA の分解を防ぐための留意点を記すとともに、使用する RNA の品質の評価法について明記して、測定結果を保証できる RNA の品質基準を設定すること。なお RNA をなんらかの増幅法で増幅した上で用いる場合には、その増幅法と使用する試薬について検討すること。増幅した RNA を標識した上で後段の反応に使用する場合には、その処理法と使用する試薬について検討すること。

(3)サンプルの保存法

検体、精製 RNA、増幅 RNA、標識 RNA、といったすべての段階のサンプルについて、保管法及び輸送法を検討すること。すなわち、保管・輸送に適した温度と性能を維持できる期間について明記すること。

(4)試薬

RNA の抽出・検査など各工程で使用される試薬について、その種類･濃度などに関して検討することが望ましい。試薬を DNA チップと共に提供する場合、再現性、精度等に対する試薬の影響について、プロセスの各段階で検証した結果を残すことが望ましい。試薬を DNA チップと共に提供しない場合には、DNA チップ使用者が適切な試薬を選択できるよう、必要な試薬の仕様および RNA の品質と量を評価するための方法・仕様を技術的に検討すること。

(5)試薬の保存性・安全性

各工程の反応に使用される試薬の保管法・輸送法についても検討すること。また各工程で使用される試薬の安全性、および安全な取り扱いに必要な注意事項を検討することが望ましい。

2.5 ソフトウェア

(1)装置を構成するソフトウェアの概要

装置のソフトウェア構成、その機能、関係性について技術的に検討すること。その際、ユーザが直接操作する部分、機器を制御する部分、データの解析を行う部分、データの管理を行う部分等について、項目に分けて記述すること。また、更にはユーザが操作ミスをした場合の動作、機器に異常が発生した場合の動作、停電発生時・停電復帰時の動作等、正規の操作・動作以外の状況発生時の対応についても検討することが望ましい。

(2)判定アルゴリズムの原理と概要

判定アルゴリズムについて検討すること。その際、判定に用いるプローブ DNA の種類、各プロ

ーブの重複数、判定に用いる測定値の定義、各プローブの測定値から判定を行うためのアルゴリズム、判定に必要な基準値の定義とその設定における統計学的根拠、最終的な判定結果とその信頼度を検討すること。

2.6 データ処理

本装置を用いて取得したデータは、トレーサビリティの観点から、検査日時、検体 ID、DNA チップ及び試薬ロット、検査プロトコル、測定装置の対応が付けられるようにデータ管理されていること。

2.7 品質管理

(1)DNA チップ

保存方法、保存期間、安定性など、DNA チップの品質に関わる基本情報、チップに固定するプローブ DNA の品質管理について検討すること。特に DNA チップの品質管理に関連しては、ISO/NP16578 規格名称「マイクロアレイを用いた特定核酸配列の検出に関する一般的定義と要求事項」や GMP/QMS（ISO13485）などの製造管理/品質管理体制を検討することが望ましい。

(2)検査装置

装置の校正方法、校正（検査）頻度、校正に用いる標準物質、合格規格、交換部品など、検査装置の品質に関わる基本情報、検査装置の品質管理に関連した GMP/QMS（ISO13485）などの製造管理/品質管理体制に関して、検討することが望ましい。

3.評価法

3.1 評価項目

当該 DNA チップの評価法としては、以下の項目を含むことが望ましい。

① 他発現解析手法との比較
② データ解析、解析ソフトについて
③ 有意差の検定
④ 比較試験・臨床評価試験
⑤ 判定アルゴリズム
⑥ データ管理について
⑦ 安全性について

3.2 他の発現解析手法との比較

DNA チップの評価にあたっては、他の遺伝子発現の解析法と比較検討することが望ましく、原則として試料の種類、試料数、試料の調製法あるいは起源、試料の使用目的（特異性など）等の記録を残すことが望ましい。また比較は診断上重要な遺伝子について重要性を言及した後、該遺伝子を対象に、少なくとも 1 種類の同一と見なされる RNA を鋳型にして定量する方法により行い、両者の一致率を遺伝子ごとに検討することが望ましい。遺伝子定量法としては、当該プラットフォー

ム以外の一般的な手法、もしくは性能が確認されている承認済みの他の DNA チップ等を用いることができる。

3.3 データ解析、解析ソフトについて

解析ソフトについては、同一データから同一の結果が得られること。その再現性を保証するためには、アルゴリズムを明確に表現することが望ましく、具体的には正規化の手法、データ補正の方法、マーカー遺伝子の抽出方法、判定の方法などを数式等で表し、数値化したデータに基づき判定されることが望ましい。

3.4 有意性の検定

データの解析法、解析評価に用いたソフトウェア、および統計分析に関して検討することが望ましい。なおデータの処理、解析ソフトウェアについては、詳細を記した説明書を作成すること。失敗事例（判定不能、器具の故障、試薬の不具合等に起因するもの）に関しても分析することが望ましい。また一致率の基準としては、他の診断薬が存在する場合は正答率を一応の目安とする。

3.5 比較試験・臨床評価試験

分析内および分析間の再現性を特徴付けられるような試験を設計し、その結果を検討すること。その際に、以下の点に留意することが望ましい。

・実用での濃度に近い、複数の RNA 濃度における適切な試料を使用すること
・検査現場で実際に用いられる検体（例えば血液、組織など）から処理すること
・DNA チップ、および検査システムによって得られるデータの再現性は十分に検証すること
・有意な再現性を統計学的に判断するため、同一と見なされる試料に対し、少なくとも３つ以上の測定データを得ること
・検体は、複数の施設から収集すること
・その他、一般的な臨床生化学検査での再現性試験に準じること
・測定する試料の組成および RNA 濃度に近い陽性対照及び陰性対照を用いて調べること

3.6 判定アルゴリズム

DNA チップを用いた診断においては、複数遺伝子の発現パターンよりアルゴリズムで判定を行う。アルゴリズム作成に必要な検体数について規定はないが、アルゴリズムの検証のための臨床性能試験は、一般の既存の体外診断薬に関する基準に基づき、複数施設から収集したサンプルを用いた統計的有意差を示すデータの提出が要求される。ただし、患者数が限られている場合や、より少ない症例数で有効性が十分に示される場合、或いは医師による日常的な観察と併せて、診療上の意思決定を補完する目的においてのみ利用される場合にはこの限りではない。

3.7 データの管理について

最終的な結果の出力だけではなく、結果出力前の画像ファイルや数値データ等を保存すること。なお信号の検出・分析、データ保存については、プライバシーとセキュリティを十分に確保することが望ましい。また結果に疑問が生じた場合には、データ処理段階毎に確認が可能となることが望

ましい。

3.8 安全性について

交差汚染を評価するための試験を実施して結果を残すとともに、判定に失敗した場合、あるいは判定結果の解釈に失敗した場合のリスクも評価し、その際に用いたリスク分析手法についても検討すること。

4.標準物質

4.1 目的

遺伝子発現解析用 DNA チップ開発にあたって用いる標準物質は、当該開発品を用いた遺伝子発現解析データの信頼性が確保されることを担保し、もって承認審査にあたって、評価に耐えうる臨床試験での事例数と複数機関において検討されたデータから臨床上の有効性が確認できれば、積極的に承認が与えられるべきものとすることを目的とする。

4.2　標準物質に求められる要件

DNA チップ開発に用いられる標準物質は、特性の異なる様々なチップ技術の性能評価および結果表示のためのアルゴリズム検討の参照として用いる一次標準物質と、当該開発品製造時のトレーサビリティの確認や日常検査における精度管理に用いる二次標準物質とする。従って当該開発品製造業者は、一次標準物質を品質管理用内部標準物質とし、二次標準物質を設定し、これを用いて性能の確認を行う。

4.2.1 標準物質の選定

(1)一次標準物質（認証標準物質）の選定

一次標準物質は、特定の遺伝子配列をコードしない人工 RNA 配列を用い、ISO Guide34 に適合する品質システムに基づいて生産された認証標準物質であり、国家計量機関や公的研究機関から頒布されたものとする。

(2)二次標準物質の選定

二次標準物質には、対象遺伝子と遺伝子発現量の相対比較に使用されるコントロール配列を含むものとする。また、任意の遺伝子配列を含まないスパイクイン標準物質を設定することで、DNA チップの互換性、校正にも使用できる。対象遺伝子およびコントロール配列については、感染症や疾病に関与するものや識別に用いられる遺伝子配列であり、安定性に優れ、増産が可能である配列が適用され、当該開発品の性能評価が可能な部分の遺伝子配列が含まれていれば良いものとする。なお、全配列長などの仕様は、被評価対象開発品の特性に合わせて開発者により決定されて差し支えないものとするが、統一された測定条件（細胞溶解用緩衝液、プロテアーゼ、制限酵素など、抽出試薬に関する品質管理方法及び RNA の標準処理手順マニュアル）が設定されることが望ましい。

4.2.2 標準物質の管理

(1) 品質管理

一次標準物質は、選定時に開発する機関が cDNA シークエンシングなどの方法により配列を確認する。同様に、一次標準物質を酵素合成などにより複製する場合は、開発する機関において複製ロットごとに遺伝子配列の確認を行うことにより相同性を担保するものとする。一次標準物質を使用する際は、認証書等に記載された内容に従って、取り扱うものとする。

二次標準物質の複製を行う場合には、適切な頻度で遺伝子配列を確認する。また、一部 DNA を対象とする場合は、RNA と同様に複製ロットごとに遺伝子配列を確認する。

(2) 純度

RNA の合成については、酵素合成法などの一般的な方法を行い、目的とした遺伝子配列が合成されていることを質量分析(TOF-MS)や HPLC、電気泳動法により確認する。二次標準物質の設定時には、用いる一次標準測定法に応じて、対象となる測定物質がバックグラウンドとしてどの程度含まれているか確認する。

(3) 濃度単位

二次標準物質を設定する場合、一次標準測定法を用いて溶液に含まれる核酸の質量あるいは物質量の濃度として認証されることが望ましい。また、必要に応じて、デジタル PCR 法などを用いたコピー数を参考情報として表記することが望ましい。さらに、外部標準物質を感度試験に用いる場合には、核酸定量法により求められた既知濃度（理論値）の標準物質を用いて希釈検体を作製し、検出感度の検定を行う。なお、核酸定量は、吸光度法（OD 260）以上の精度を有する測定法 により実施することが望ましい。

4.2.3 外部標準物質の入手

国内において、臨床検査における遺伝子関連検査については JCCLS が「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」を公開し、その中で検査対象遺伝子疾患を紹介している。また、DNA チップの標準化に関するコンソーシアムは、国内では JMAC、米国では MAQC や ERCC、欧州では EMERALD と業界関連団体が検討を進めており、データベースとの連携をするコンソーシアムも存在する。こうした検査対象の遺伝子配列情報を、国内公的機関、例えば産業技術総合研究所が入手し、ライブラリとして保存及び管理を行い、必要に応じて JMAC などと連携して該開発品の機能評価を受託業務として実施する。なお、ヒトゲノムサンプルの保存中または培養による後天的変異を監視するための定期的な検査も管理業務に含めるものとする。

4. DNA チップに関する実証試験：オリゴ DNA チップを用いたエストロゲン活性データの解析

4.1 実験目的

エストロゲン活性評価用遺伝子を用いて、化学物質のエストロゲン活性評価用オリゴ DNA チップを作製し、Cy3 を用いたオリゴ DNA チップアッセイの再現性および安定性を測定することにより、エストロゲン活性アッセイシステムを構築した。このアッセイシステムを利用して、フラボンノイド類化合物（baicalein、butein、quercetin、resveratrol、wogonin）のエストロゲン活性を評価した。

4.2 実験方法

4.2.1 実験方法の概要

本実験では、150 個のエストロゲン活性評価用遺伝子を用いて、6 種類のフラボンノイド類化合物のエストロゲン活性を評価した。この遺伝子セットは、エストロゲン類、フェノール誘導体、フタル酸エステル、パラベンや天然物由来の疎抽出物や有効成分などの解析、さらにはラット脳の遺伝子解析に用いられており、cDNA チップとして十分な検証を行ったものである（文献 1-9）。

4.2.2 実験方法の説明（図 1 参照）

(1) トータル RNA の抽出

活性炭で処理した培地で 3 日間培養したヒト乳癌細胞 MCF-7 にエストロゲン（17β-estradiol, E_2）10 nM を加えて、さらに 3 日間培養した後、細胞を回収し、QIAGEN の RNeasy Plus Mini キットを使用して、細胞からトータル RNA を抽出した。DMSO で処理した細胞がコントロールとして用いた。

(2) mRNA の増幅

DNA チップのハイブリダイゼーションには多量の RNA が必要となることである。そこで、ナノグラム単位の微量なトータル RNA 抽出サンプルからマイクログラム単位（DNA チップを用いた発現解析に必要な量）のアンチセンス RNA（aRNA）を増幅する必要がある。

方法 1 で抽出したトータルＲＮＡを用い、インビトロジェン社 SuperScript RNA Amplification System を使用して、mRNA の増幅を行った。

(3) cDNA の合成および蛍光標識

方法 2 で増幅した RNA を用いて、インビトロジェン社 SuperScript Indirect cDNA Labeling System を使用して、cDNA を合成し、さらに、Cy3 で cDNA を標識した。標識された cDNA を精製した後、12 μl の TE バッファーに溶解した。

(4) DNA チップアッセイ及びデータ分析

上記の方法３の標識法で調製した標識 cDNA を DNA チップに載せて、65℃で一晩ハイブリダイゼーションさせた後、蛍光スキャナーFLA-8000（FujiFilm）を用いて各スポットの蛍光強度を測定

した。

測定されたデータはマイクロソフトエクセルを用いて分析した。まず、各スポットについて化学物質処理したときの蛍光強度と処理しないときの蛍光強度の比を求め、この比率を 28 個のコントロール遺伝子の値で補正して、$\log_2$ 値に変換した。このような DNA チップアッセイを２回分（化学物質+と化学物質-の 2 つの比を 1 回分とする）繰り返した。

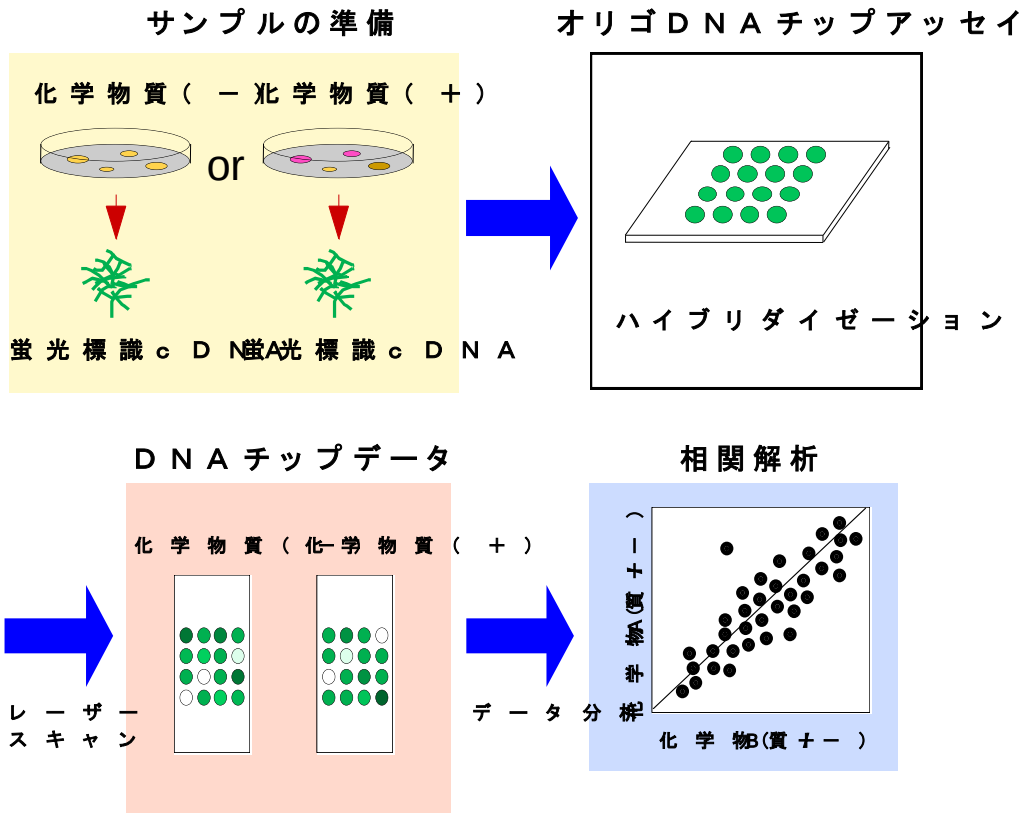


図１．実験方法。化学物質で処理なし（化学物質（－））あるいは処理した（ 化学物質（＋））細胞から、total RNAを抽出した。抽出したRNAからcDNAを合成し、蛍光色素で標識した後、オリゴDNAマイクロアレイに対してハイブリダイゼーションを行う。ＤＮＡチップ上のスポットの蛍光強度をレーザースキャナーにより計測し、測定されたデータはマイクロソフトエクセルを用いて分析した。各スポットについて、化学物質 （＋）と化学物質（－）の蛍光強度の比率を計算し、この比率を２８個のコントロール遺伝子の値で補正して、$\log_2$値に変換した。化学物質AとBとの間の相関により化学物質の影響を評価する。

4.3 実験結果

今回の実験で評価したフラボンノイド類の中に、baicalein、butein、quercetin、resveratrol、wogonin はエストロゲンと高い相関性が見られた(相関係数 0.7～0.9)。特に、baicalein と wogonin、の間にはそれぞれ構造的に非常に似ていて、エストロゲンとの相関性もほぼ明らかになった（図 2、図 3 参照）。

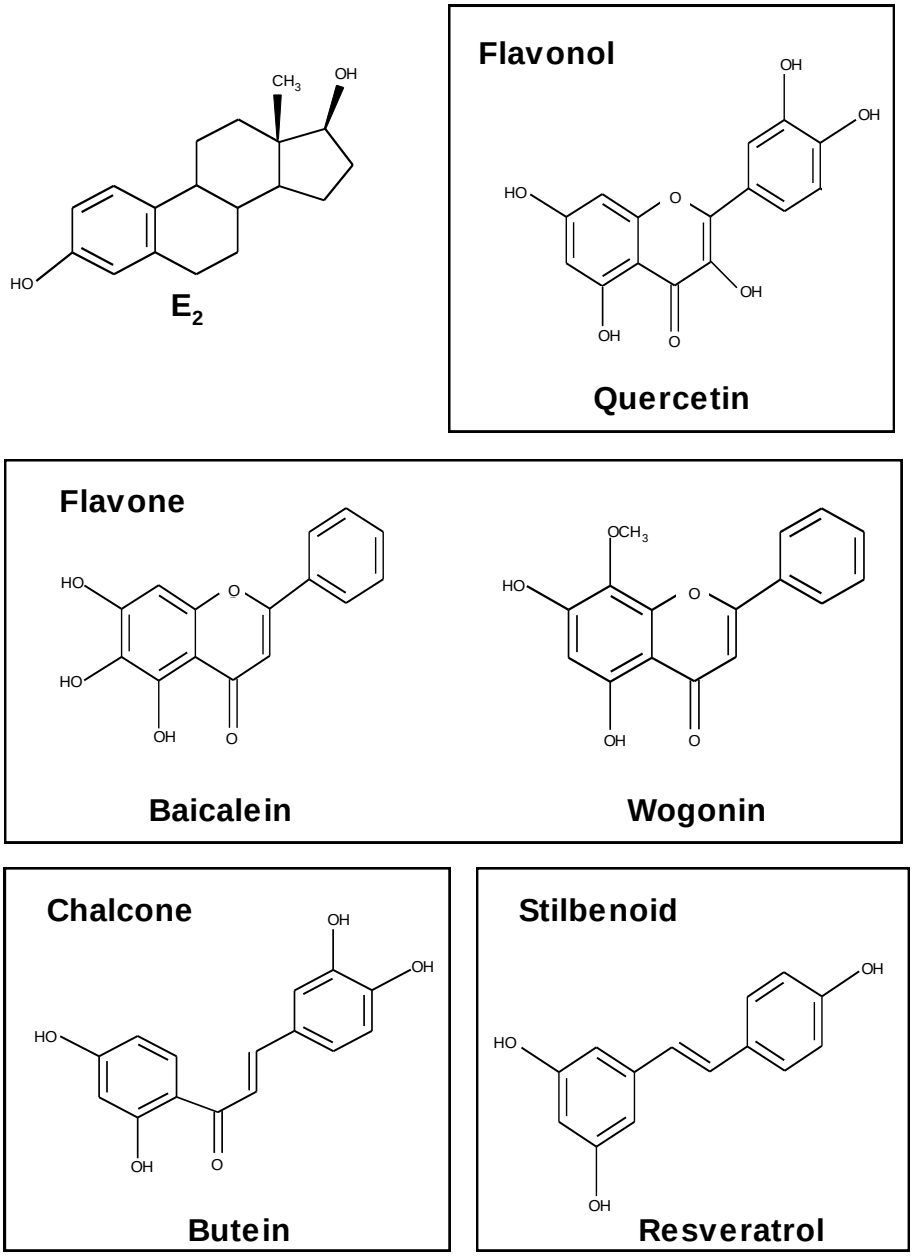


図２．化合物の構造図。

表１　化合物の DNA チップアッセイの結果とエストロゲンの結果の間の相関係数

化合物名	*R*値（平均値*）
Quercetin	0.91
Baicalein	0.91
Wogonin	0.86
Butein	0.78
Resveratrol	0.76

*2 回分のアッセイの平均値。

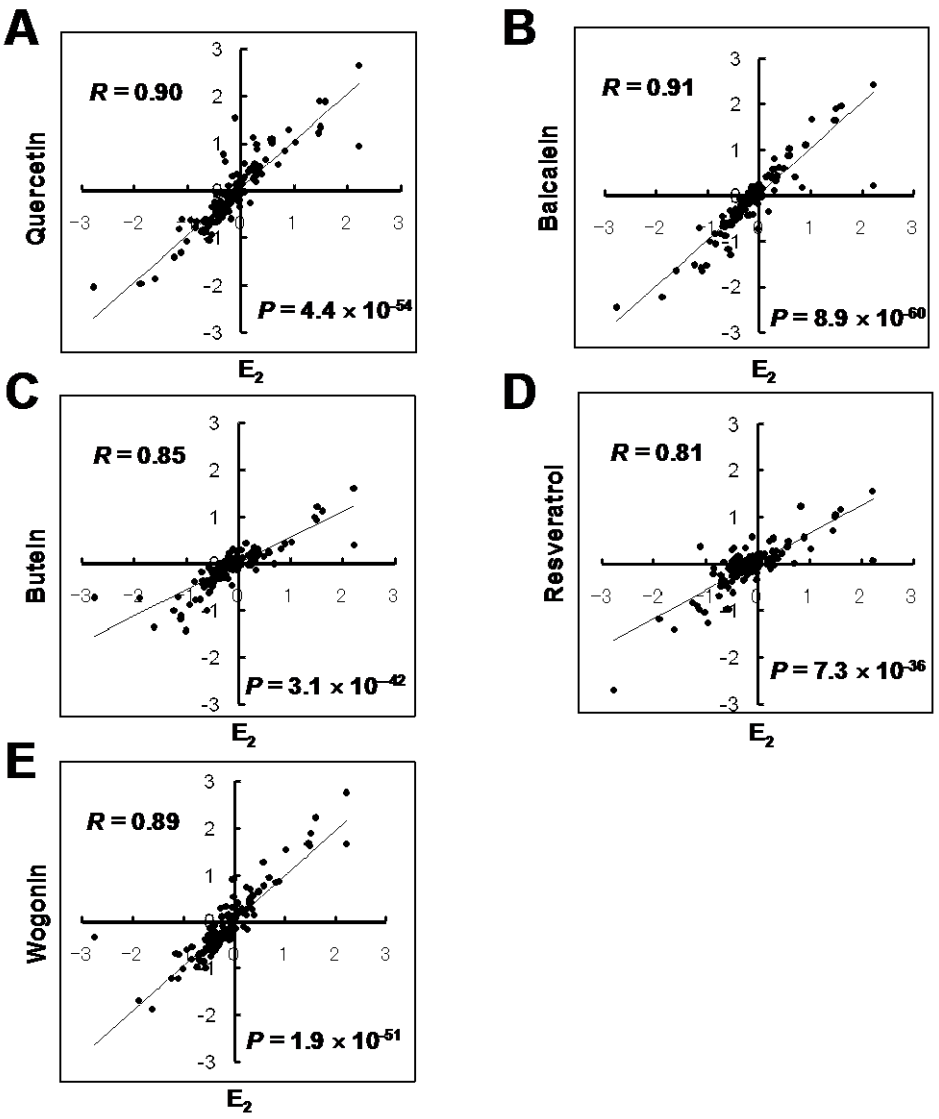


図３．各フラボンノイド類化合物のＤＮＡチップアッセイの結果とエストロゲンの結果の間の遺伝子発現プロファイルの相関解析。１５０個のエストロゲン反応遺伝子を用いて、解析を行った。縦軸と横軸はシグナルの蛍光強度を$\log_2$値で示す。

4.4 考察

これらの結果から、この DNA チップアッセイシステムを利用して、高い安定性と信頼性のデータが得られることができると考えられる。今後このオリゴ DNA チップアッセイシステムを用いて、多くの化学物質のエストロゲン活性を解析し、評価することができる。

4.5 参考文献

1. Inoue, A., Yoshida, N., Omoto, Y., Oguchi, S., Yamori, T., Kiyama, R. and Hayashi, S. (2002) Development of cDNA microarray for expression profiling of estrogen-responsive genes. J. Mol. Endocrinol. 29, 175-192.
2. Terasaka, S., Aita, Y., Inoue, A., Hayashi, S., Nishigaki, M., Aoyagi K., Sasaki, H., Wada-Kiyama, Y., Sakuma, Y., Akaba, S., Tanaka, J., Sone, H., Yonemoto, J., Tanji, M. and Kiyama, R. (2004) Expression profiling of the estrogen responsive genes for evaluation of estrogen activity among natural estrogens and industrial chemicals using a customized DNA microarray. Environ. Health Persp. 112, 773-781.
3. Ise, R., Han, D., Takahashi, Y., Terasaka, S., Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2005) Expression Profiling of the Estrogen Responsive Genes in Response to Phytoestrogens Using a Customized DNA Microarray. FEBS Lett. 579, 1732-1740.
4. Terasaka, S., Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2006) Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. Toxicol. Lett. 163, 130-141.
5. Dong, S., Inoue, A., Zhu, Y., Tanji, M. and Kiyama, R. (2007) Activation of rapid signaling pathways and the subsequent transcriptional regulation for the proliferation of breast cancer MCF-7 cells by the treatment with an extract of glycyrrhiza glabra root. Food Chem. Toxicol. 45, 2470-2478.
6. Parveen M, Inoue A, Ise R, Tanji, M. and Kiyama, R. (2008) Evaluation of estrogenic activity of phthalate esters by gene expression profiling using a focused microarray (EstrArray). Environ. Toxicol. Chem. 27, 1416-1425.
7. Parveen, M., Zhu Y. and Kiyama, R. (2009) Expression profiling of the genes responding to zearalenone and its analogues using estrogen-responsive genes. FEBS Letters 583, 2377-2384.
8. Dong, S. and Kiyama, R. (2009) Characterization of estrogenic activity of ginsenosides in MCF-7 cells using a customized DNA microarray. Food Chem. 113, 672-678.
9. Xu, Q., Hamada, T., Kiyama, R., Sakuma, Y. and Wada-Kiyama, Y. (2008) Site-specific regulation of gene expression by estrogen in the hypothalamus of adult female rats. Neurosci. Letts. 436, 35-39.

5. まとめと今後の課題

本年度、本事業では合計 3 回の開発ワーキンググループ委員会を開催し、遺伝子診断用 DNA チップに関する最新情報を得るために、株式会社 DNA チップ研究所的場亮社長による国内外の開発動向に関する話題提供（「個別化医療と RNA チェック」:「1.3 話題提供(1)」項参照）と、九州大学久原哲教授による話題提供（「がんワクチンゲノミクスに基づくがんワクチン適格性予測診断キット及びがんワクチン副作用診断キットの研究開発」:「1.3 話題提供(2)」項参照）と、事務局による「MAQC-II のまとめ」（第 1 回開発ワーキンググループ委員会）を行なった。さらに、詳細な情報を得るために、バイオチップコンソーシアム（JMAC）に調査を委託し、遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドライン策定の背景と経緯をまとめるとともに、企業ヒアリングによりその必要性や各国のガイドラインや国際標準などとの関係について最新情報を得た（「1.2 遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドラインの策定について」項参照）。また、その中で、今後遺伝子診断用 DNA チップが必要になる治療分野についても、FDA 資料や文献検索により最新動向調査を行った。

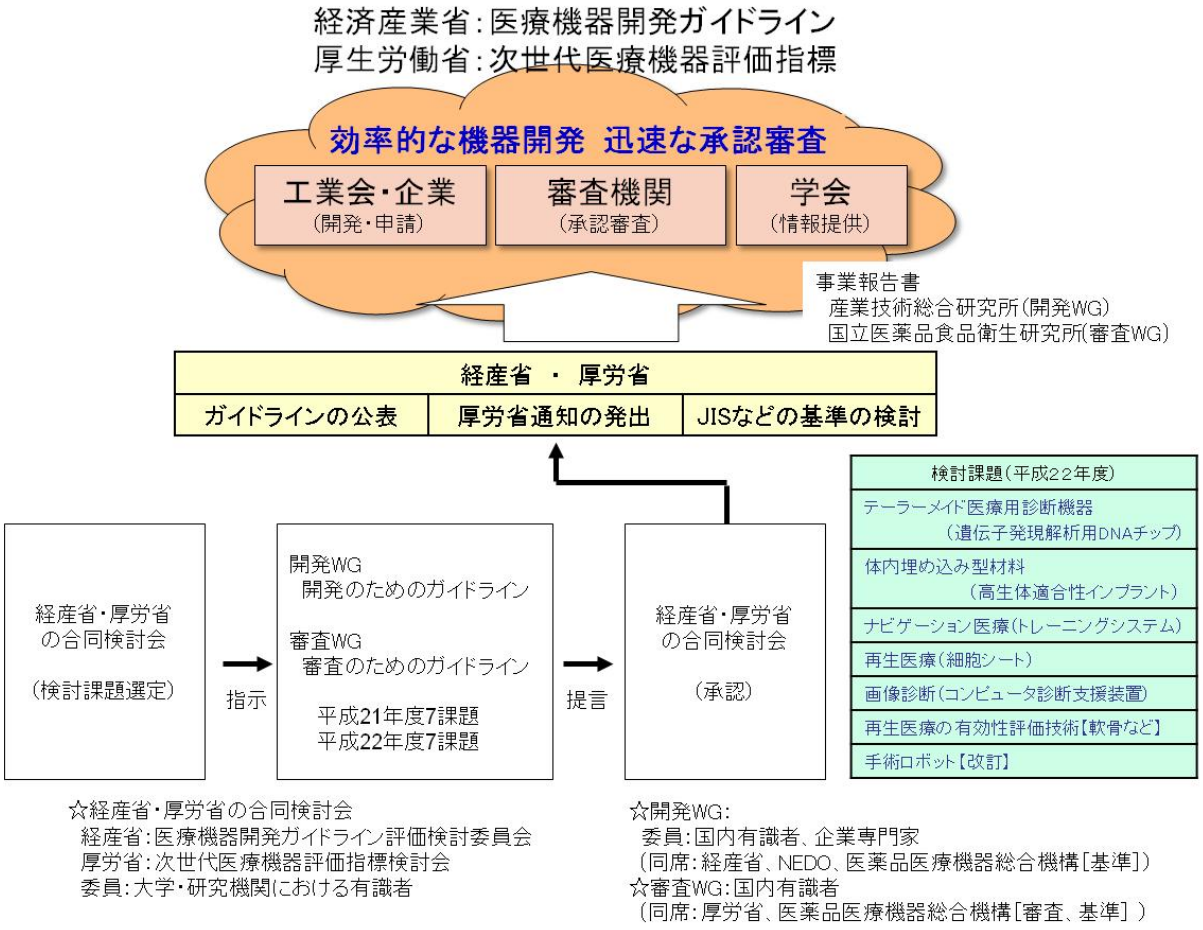
これらの情報をもとに、開発ワーキンググループ委員会で、「概要」、「測定装置」、「評価法」、「標準物質」に分けてガイドラインの検討を行い、検討結果を「開発ガイドライン案」としてまとめた。

本事業で得られたガイドライン案は経済産業省と厚生労働省の合同検討会（経済産業省の「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と厚生労働省の「次世代医療機器評価指標検討会」の合同検討会）に提言され、そこで承認を得られれば、それぞれの省において以下の様な形で公表・活用される予定である（図参照）。

(1) ガイドラインの公表
(2) 評価指標などの通知の発出
(3) JIS などの基準の検討

これらのガイドライン・評価指標などが、工業会・企業における効率的な機器開発に貢献し、審査機関においては迅速な承認審査に寄与し、学会においても研究開発などに有用な情報源となることを真に期待したい。

一方で、本事業においても、ガイドラインの普及活動を行うことでガイドラインの有用性の理解を広めることも重要である。また、テーラーメイド医療機器としては DNA チップ以外の遺伝子診断装置が存在していることから、本事業の成果が遺伝子診断装置やその検体調製装置など、多くの関連する医療機器にも活用されることを期待したい。



謝　辞

年末・年度末の多忙な時期を含めて短期間でこれだけの成果を得ることができたのは、委員会への出席やガイドライン案の検討などで多大な時間を割いていただいた開発ワーキンググループ委員のお陰である。加えて、本事業の事務局スタッフの支援無しには本事業は達成できなかった。ここに感謝したい。

Ｖ－７　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

1. 当該技術分野の現状

コンピュータで画像診断を支援するという基礎研究は 1960 年代には始まっており、当時は“自動診断”と言うネーミングが使われていた。胸部単純 X 線写真や胃二重造影写真の分野を中心に、欧米に負けず本邦から世界をリードするすばらしい多くの学術的な研究成果が発信されてきた。

一方、実用化面では、世界最初のコンピュータ支援検出（computer-aided detection; CAD）装置として、マンモグラフィ CAD 装置が米国の FDA（Food and Drug Administration, アメリカ食品医薬品局）の認可を得て 1998 年に発売されており、すでに 10 年以上の年月が経過している。現在の米国では、乳がん検診において年間 3800 万人の対象患者の半数以上は CAD 装置を用いて診断されると推定されている（販売台数は 1 万台規模）。マンモグラフィ CAD 装置に続いて、胸部単純 X 線写真、肺 CT (Computed Tomography)、大腸 CT コロノスコピー、乳房 MR (Magnetic Resonance)、前立腺 MR、乳房超音波の領域で CAD もしくはそれに類する商品（後者の 3 例はどちらかというとコンピュータ支援診断の範疇になる）が商用化されている。

本邦では、残念ながら薬事承認された商品はいまだにマンモグラフィ CAD 装置のみという現状であり、販売総数はいまだに 100 台未満と推定される。そのため、商用の CAD 装置を使った臨床評価に関する論文も、皆無に近いと言っても過言ではない。世界をリードできる技術力を古くから有しているにも関わらず、産業面でも学術的な臨床評価の面でも世界に大きな遅れをとってしまったのは、誠に残念な限りである。その理由の一つとして、本邦には薬事承認のための定まったガイドラインがこれまでになく、承認までにはいたずらにかなりの時間を要していることが挙げられる。米国では 2009 年 10 月に、コンピュータ支援検出を行う CAD 装置の承認基準を、FDA の審査の基準の見直しにあわせて厳しく設定したために、それ以降 CAD 装置開発に対する企業の意欲を減退させ、その普及も大きく遅らせている悪因になっている。本邦ではそのようなことが起きないよう、CAD 装置の本質を見極めたガイドラインの策定が関連する工業界から渇望されており、本開発 WG 委員会で協議を重ねてきた次第である。

本ガイドラインにより多くの商用 CAD 装置が出現し、次の 10 年で CAD 装置の商用化が活況を呈するような状況になり、世界をリードするようになることを願ってやまない。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

1998 年、世界で最初に米国において医療機器として FDA に認可されたマンモグラフィ CAD（Computer-Aided Detection/Diagnosis）装置は、検診に保険適用が認められたことも加わって普及が目覚ましい。既に１万台を超える CAD 装置が臨床に使用され、医師の診断支援のツールとして高い評価が得られている。最近では乳房以外の部位に対応した CAD ソフトウェアの実用化が進むのに伴い、米国 FDA が CAD ソフトウェア用のガイドラインを策定し、CAD ソフトウェアを開発する大学や企業の研究機関へのサービスを提供している。

一方日本では、医療機器のイノベーションとしての代表的な技術の一環に位置づけられている CAD 装置は、診断医から高い評価を得ていながら、米国に対して約 10 年も市場導入が遅れているとみられている。2010 年 12 月の時点で国内でのマンモグラフィ CAD 装置の導入施設が 100 に達しない状況である。2000 年 1 月 31 日にフィルムマンモグラフィ CAD 装置が薬事承認されたが、画質・その他の要因であまり普及せず、2007 年 4 月 9 日にデジタルマンモグラフィ CAD 装置が、また 2007 年 12 月 4 日、2010 年 3 月 17 日及び、2010 年 5 月 21 日に国内企業がマンモグラフィ CAD 装置の薬事認可を取得したのみである。このように、CAD 装置に関する薬事承認事例がまだ 5 件（2011 年 3 月現在）と非常に少なく、日本国内ではソフトウェアに関する薬事法での取扱いが不明確な状況の中、CAD 装置の定義が定まっていない実情が存在する。その上、これまで CAD 装置の薬事承認申請期間が約 3 年と時間がかかっており、薬事認可を取得した段階ではソフトウェアが陳腐化してしまっているという問題と、ソフトウェアの開発費と薬事申請に多額の経費がかかる問題のために、中小企業はもちろんのこと大企業でも医療機器としての CAD 装置の商品化を躊躇している。

そのような厳しい状況下にあるにも関わらず、各大学の研究室や医療機器関連企業及びソフトウェアベンチャー企業等の研究開発部門では、将来性を見越して新たな CAD 装置の開発を試みている。装置も X 線撮影装置から X-CT、USI、MRI、PET/CT、眼底カメラ、及びカプセル内視鏡等と、また対象部位においても、これまでの乳房から肺、大腸、肝臓、膵臓、脳神経、前立腺、歯科パノラマ、及び病理等、多岐にわたった CAD 装置の研究・開発が進められている。

これらの実情を鑑み、日本の医療機器産業の活性化を考慮し、当開発ワーキンググループ(WG)委員会では医療機器としての価値を認められている CAD 装置としての効果・効能を謳える「CAD ソフトウェア＋ハードウェア」のシステム、並びに将来ソフトウェアの単独医療機器が設定された場合を想定し、「CAD ソフトウェア」も念頭において、各企業がそれらを医療機器市場に早急に導入できるよう製品開発と薬事申請を行ないやすくすることを目的として本ガイドラインを策定することとした。

3. ガイドラインの検討過程

CAD (Computer-Aided Detection/Diagnosis)装置を開発するために必要な項目に関するガイドラインの策定、CAD 装置などで用いるソフトウェアの在るべき姿を検討することを目的に、開発ワーキンググループ委員会を設置し、本年度は、5 回 (10 月 5 日、11 月 10 日、12 月 28 日、1 月 25 日、2 月 28 日)開催した。開発 WG の下に、3 つの TF：タスクフォース（TF１：性能評価項目選定小委員会、TF2：評価用代替データ検討小委員会、TF3：CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会）を設け、各 TF で必要な項目を詳細に検討し、開発ＷＧ委員会で総括審議を行った。

3.1 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG 委員会概要

3.1.1 第 1 回開発 WG 委員会

⑴ 開催日時: 平成 22 年 10 月 5 日（火） 18:00～20:00

⑵ 配布資料

資料 1：開発 WG 委員名簿

資料 2：審査 WG 委員名簿

資料 3：Ｘ線による乳房の診断装置（既承品医療機器）

資料 4：基本要件適合性チェックリスト（据置型アナログ式乳房用Ｘ線診断装置等基準）

資料 5：医療機器の臨床試験の実施の基準の運用について（薬食機発 1224 第４号）

資料 6：COCIR（欧州放射線・医療電子機器産業連合会）のメモ

COCIR Internal Briefing　Status in Canada, EU and US on Medical Software

資料 7：資料 6 にある欧州のドラフトガイドライン

Guidelines for the qualification and classification of software used in healthcare environment within the regulatory framework of medical devices

資料 8：資料 6 にある米国のパブコメ募集文書

資料 9：資料 6 にあるカナダの NOTICE

Classification of Medical Devices Class I or Class II patient management software

資料 10：米国の CAD に関するパブコメ募集文書１

Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Notification [510(k)] Submissions

資料 11：米国の CAD に関するパブコメ募集文書 2

Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Approval (PMA) and Premarket Notification [510(k)] Submissions

資料 12：GHTF 最終文書

『医療機器の安全性及び性能の基本要件』

資料 13：GHTF 最終文書

『医療機器のクラス分類の原則』

資料 14：GHTF 最終文書
『医療機器の安全性及び性能に関する基本要件への適合を立証するための
サマリーテクニカルドキュメンテーション(STED)』
資料 15：討議事項（開発ガイドラインにおける技術的評価項目）
参考資料 1：医療機器ガイドライン事業における従来の成果
参考資料 2：過去に策定した開発ガイドラインの例（高機能人工心臓システム）

(3) 出席者
委員： 小畑秀文、森山紀之、安藤裕、縄野繁、清水昭伸、藤田広志、仁木登、横井英人、
鴛田栄二、軸丸幸彦、古川浩
経済産業省：安達昌孝、吉野正人
国立医薬品食品衛生研究所：葩島由二、植松美幸
事務局：赤松幹之、本間一弘、山根隆志、鷲尾利克（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要
①今年度の検討方針
CAD 装置の開発において必要な評価項目に検討し、ガイドラインの策定を推進する。このために、下記の TF（タスクフォース）を設置し、詳細を検討する。各 TF における検討状況は開発 WG 委員会にて報告し、同委員会にて審議する。
TF1：性能評価項目選定小委員会（取り纏め：藤田委員）
コンピュータ診断支援装置の性能、有効性などに関する技術的評価項目を選定する。
共通する評価項目、部位・モダリティ特有の評価項目
TF2：評価用代替データ検討小委員会（取り纏め：安藤委員）
標準 DB の構築や疾患モデル、シミュレーションの可能性など
TF3：CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会（取り纏め：横井委員）
医療機器のソフトウェアに対する品質管理、技術的に規定すべき項目など

②対象とする医療機器の名称と定義
対象とする医療機器の名称と定義(使用目的・適用範囲)に関して審議した結果、以下を案とする。審査 WG 委員会の審議を踏まえ、今後、さらに審議するものとする。
1) CADe：コンピュータ検出支援ソフトウェア
2) CADx：コンピュータ診断支援ソフトウェア

3.1.2 第 2 回開発 WG 委員会
(1) 開催日時: 平成 22 年 11 月 10 日 (金) 18:00〜21:00

(2) 配布資料
資料 2-1：第 1 回開発 WG 議事録

資料 2-2：開発 WG 委員名簿（10 月 1 日現在）

資料 2-3：TF1（性能評価項目選定小委員会）

1. 小委員会 議事録（性能評価項目に関する検討結果）
2. 関連資料（医用画像処理表示装置:MV-SR657 添付資料）
3. 関連資料（Small Pulmonary Nodules:Effect of 2 CAD Systems on Radiologist Performance）

資料 2-4：TF2（評価用代替データ検討小委員会）

評価用代替データの検討結果

資料 2-5：TF3（CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会）

1. 小委員会 議事録
2. 品質管理に関する検討結果（CAD ソフトウェアの品質管理の考え方）

資料 2-6：コンピュータ診断支援装置　審査 WG の活動状況

資料 2-7：開発ガイドライン（項目案）

(3)出席者

委員： 小畑秀文、森山紀之、縄野繁、清水昭伸、藤田広志、椎名毅、仁木登、横井英人、鴛田栄二、軸丸幸彦、古川浩、諸岡直樹

医薬品医療機器総合機構：池田潔

国立医薬品食品衛生研究所：葩島由二、植松美幸

事務局：本間一弘、鷲尾利克、坂無英徳、安佛尚志（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①TF（タスクフォース）の検討状況の報告

1)TF1：性能評価項目選定小委員会報告（藤田委員）

過去のマンモグラフィ CAD システムの薬事申請時に係わる評価方法を踏まえて、CADe の評価項目の選定に対する検討を行った。その結果、CADe の目的（検出対象）、適用範囲、機能、使用方法などの明確な記述、及び、評価対象の画像データベースの詳細の記述が必要である。

また、評価項目は、画像データベースを用いて、必ず統計的な有効性を示す。CAD 装置の使用目的・用途を検討し、それに対応した機器の仕様を明確にする。あわせて、評価用臨床用臨床データの要否、その理由などを検討する。

2)TF2：評価用代替データ検討小委員会報告（縄野委員）

代替案として「データベース用画像収集」、「CAD 評価用のファントムによる評価」「電子ファントムによる評価」が考えられる。データベースの構築にかかる時間や、評価用ファントムを作成する費用等を考慮すると、「電子ファントムによる評価」がもっとも有望である。これらの使用に関して詳細を検討する。

3)TF3：CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会報告（横井委員）

CAD ソフトウェアに関する品質管理についての検討方針を固め、IEC62304（JIST62304（仮称））を元に、その基準に必要な項目を CAD ソフトウェアに対応した形で表記した。関連する全ての基準などを洗い出し、あらたに加えるべき評価項目を検討する。

②コンピュータ診断支援装置　審査 WG の活動状況の報告（葩島審査 WG 事務局）

審査 WG より今年の指針及び作業内容についての報告があった。

③開発ガイドライン（骨子案）について

現在までの議論の内容を踏まえての骨子案の提示を行った。さらに各 TF 内での審議を進め、次回 WG にて結果を取り纏めていくものとする。

④その他

審査 WG との資料・情報の共有化が了承された。

3.1.3 第 3 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 22 年 12 月 28 日 (火) 10:00〜12:00

(2) 配布資料

資料 3-1：第 2 回開発 WG 議事録

資料 3-2：コンピュータ診断支援装置　審査 WG の活動状況　評価指標案

資料 3-3：CAD の定義

資料 3-4：TF1（性能評価項目選定小委員会）の活動状況報告

資料 3-5：TF2（評価用代替データ検討小委員会）の活動状況報告

資料 3-6：TF3（CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会）の活動状況報告

資料 3-7：TF3　品質管理に関する検討結果（CAD の品質管理の考え方）2010.12.27 改訂

(3)出席者

委員： 小畑秀文、安藤裕、縄野繁、清水昭伸、藤田広志、椎名毅、仁木登、横井英人、鴛田栄二、軸丸幸彦、古川浩、諸岡直樹

経済産業省：加藤二子

医薬品医療機器総合機構：池田潔

国立医薬品食品衛生研究所：植松美幸

事務局：本間一弘、山根隆志、鷲尾利克、坂無英徳、安佛尚志（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①コンピュータ診断支援装置　審査 WG の活動状況の報告（植松審査 WG 事務局）

審査 WG よりコンピュータ診断支援装置（画像情報処理の部分）に関する評価指針案についての報告があった。

②CAD の定義に関する討議

CAD の定義に関し、今までに出された案を討議した。審査 WG 委員会側の定義との整合を行い、事務局から次回の開発 WG にて提案し、再審議する。

③TF（タスクフォース）の検討状況の報告

1)TF1：性能評価項目選定小委員会報告（藤田委員）

CADe 及び CADx に対する評価項目に関して技術的側面から検討した。次回の開発 WG において、CADe の開発ガイドライン（案）を提案する。

2)TF2：評価用代替データ検討小委員会報告（安藤委員）

評価用の代替案のためのモダリティと部位の対応を検討した。評価用代替の画像 DB や電子ファントムの仕様に関して検討し、次回の開発 WG において、開発ガイドライン（案）を提案する。

3)TF3：CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会報告（横井委員）

ソフトウェア品質管理に対する評価項目を選定し、関連する基準の選定、新しく検討すべき項目と内容を検討した。次回の開発 WG において、開発ガイドライン（案）を提案する。

④次回の WG にて、今年度において提案する開発ガイドラインの内容を審議する。

3.1.4 第 4 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 23 年 1 月 25 日 (火) 18:00～21:00

(2) 配布資料

資料 4-1：第 3 回開発 WG 議事録（案）
資料 4-2：CAD の定義
資料 4-3：TF1（性能評価項目選定小委員会）
資料 4-4：TF2（評価用代替データ検討小委員会）
資料 4-5：TF3（CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会）
資料 4-6：関連規格のリスト（案）
資料 4-7：平成 22 年度 CAD 開発 WG 報告書（骨子案）

(3)出席者

委員： 小畑秀文、安藤裕、縄野繁、清水昭伸、藤田広志、椎名毅、仁木登、鴛田栄二、
軸丸幸彦、古川浩、諸岡直樹
経済産業省：安達昌孝、吉野正人、加藤二子
医薬品医療機器総合機構：池田潔
国立医薬品食品衛生研究所：葩島由二、植松美幸
事務局：本間一弘、山根隆志、鷲尾利克、坂無英徳、大塚幸雄（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①コンピュータ診断支援装置　審査 WG の活動状況の報告（葩島審査 WG 事務局）

審査 WG より検討状況に関して報告がなされた。審査 WG は 3 回開催し、コンピュータ診断支援装置に関する評価指標に関して検討した。今年度末には審査ガイドラインを提案する予定であ

る。

②CAD 装置の定義に関する審議

資料 4-2 をもとに、本開発 WG としては CAD（コンピュータ診断支援）装置を CADe と CADx に分類し、各々、以下の定義とすることを決定した。

1)コンピュータ検出支援ソフトウェア CADe (Computer-Aided Detection)

画像を解析し､内蔵する基準に基づいて異常と想定される位置をコンピュータが自動的に抽出するソフトウェアあるいはそれを具備する装置。

用途：医師の診断を支援する。

2)コンピュータ診断支援ソフトウェア CADx (Computer-Aided Diagnosis)

画像を解析し､内蔵する基準に基づいて病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析し､疾患の候補やその進行度あるいはリスク評価に関する情報などを提供するソフトウェアあるいはそれを具備する装置。

用途：医師の診断を支援する。

③開発ガイドライン(案) に関する審議

性能評価項目選定小委員会（タスクフォース TF1)、評価用代替データ検討小委員会（TF2)、CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会（TF3）から、検討した開発ガイドライン(案)に関して報告がなされた（資料 4-3～5)。審議において以下の指摘があり、これに基づいて再検討し、次回の開発 WG にて報告する。また、各々の開発ガイドライン(案)には、欄外あるいは末尾に記載内容の解説を付記する。

〇コンピュータ検出支援装置の性能評価(案)

・審査 WG で検討する内容との差別化が必要である。
・臨床データ収集不要の範囲あるいは代替案を科学的根拠をもって示すことを検討する。
・CADx に関する審議は未了と判断し、平成 22 年度に提案する開発ガイドラインは CADe の内容に限定する。これに起因して、資料 4-3 に記載される CADx に関する記載は削除する。
・開発 WG としては、CADx は来年度において検討することを希望することとする。

〇性能評価用データの代替法(案)

・利用者が必要な内容の全てを規定する。
・電子ファントムに対する要求仕様を詳細に記載する。
・臨床データに対する要求仕様を詳細に記載する。
・DB を構築する場合に必要となる条件を記載する。
（GCP への対応の要否、必要な場合はその内容）
・上記に関する評価項目は科学的根拠をもって示す。

〇医療機器におけるソフトウェア品質管理(案)

・ソフトウェアそのものを技術的に評価する際に必要な評価項目の全てを検討する。

④平成 22 年度の報告書

資料 4-7 に基づいて平成 22 年度報告書の目次案を審議し、執筆分担を定めた。

3.1.5 第 5 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 23 年 2 月 28 日（月) 18:00～20:10

(2) 配布資料

資料 5-1：第 4 回開発ＷＧ議事録（案）

資料 5-2：ガイドライン「コンピュータ検出支援装置の性能評価項目」（案）

資料 5-3：電子ファントムによる CAD の性能評価（案）Ver.1（案）

資料 5-4：ガイドライン「医療機器におけるソフトウェア品質管理」（案）

資料 5-5：平成 22 年度 CAD 開発 WG 報告書（骨子案）

資料 5-6：平成 22 年度開発ＷＧ報告書における「開発 WG からの提言」への記載案

参考資料 5-1：CAD の定義確定版

参考資料 5-2：第 10 回合同検討会 HP

参考資料 5-3：合同検討会資料（案）

(3) 出席者

委員： 小畑秀文、安藤裕、縄野繁、清水昭伸、藤田広志、椎名毅、仁木登、横井英人、
鴛田栄二、軸丸幸彦、古川浩、諸岡直樹

経済産業省：安達昌孝

国立医薬品食品衛生研究所：植松美幸

内閣官房:廣瀬大也

事務局：本間一弘、山根隆志、鷲尾利克、坂無英徳、大塚幸雄(産業技術総合研究所)

(4) 議事概要

・各タスクフォースにおける検討の結果として提示された 3 件の開発ガイドライン(案)「CADe（コンピュータ検出支援ソフトウェア)」、「医療機器におけるソフトウェアの品質管理」、「性能評価用データ収集の代替法」に関して審議を行った。

・CADe に関する開発ガイドライン(案)は、審査ガイドラインにおける記載内容との重複を避け、開発者の視点に立った評価項目を具体的かつ詳細に記載することとする。

・ソフトウェアの品質管理に関する開発ガイドライン(案)は、ソフトウェアを単独で評価するために必要不可欠な評価項目を選定し、加筆修正する。

・前 2 者に対して本日の審議内容を反映させ、開発ガイドライン案として提案する。また、性能評価用データ収集の代替法及び CADx（コンピュータ診断支援ソフトウェア）に関しては、詳細な検討と審議の継続が必要なことから、次年度において開発ガイドラインの策定を検討

する。
・平成 22 年度の報告書は委員及び事務局の分担執筆とする。

3.2　TF1（性能評価項目選定小委員会）の総括

本ガイドライン策定のために，主に以下の点を中心に議論が行われた。

3.2.1. 過去の薬事申請時の性能項目に関する調査

国内企業 2 社から過去のマンモグラフィ CAD の薬事承認過程に関わる情報を収集し議論を行った。

3.2.2 評価項目選定に関して

1)　CADe の目的（検出対象）、適用範囲、機能、使用方法などの記述について
2)　評価対象の画像データベースの詳細（症例数、病変の特徴など）の記述について
3)　1) の効能を実証する技術的な評価データを提示について
・評価項目は、画像データベースを用いて、CADe の検出率（真陽性率）と偽陽性数（あるいは偽陽性率）による定量的データ、あるいは ROC（Receiver Operative Characteristic）解析等の技術で評価を行い、必ず統計的な有効性を示す。
・過去に承認された事例がある場合には、システムの性能の呈示と承認事例の性能との差違を検討し､統計的に有効性を示す｡過去に認可された類似の CADe がない新規事例の場合には、医師の単独性能と医師が CADe を利用したときの性能との比較評価などで、CADe の有効性を示す。
4)　CAD 装置の真の評価（有効性の実証）の難しさ

CAD 装置は「うっかりミス」を防ぐ目的で設計されていることが多く、そのような状況を模擬した臨床的な環境下でプロスペクティブ（前向き）に実証実験をすることが望ましい。しかし、集団検診のような状況下ではがん発生率が極めて少ないので（0.3%程度のオーダー）容易ではない。ROC 実験は、実験室における極めて特殊な環境下（データ数や読影環境など）における一つの評価実験に過ぎない。また、最近の国際学会でも議論があるが、クリニックにおける CAD 装置の有効性の評価例は、まだどこからも出ていない。

3.2.3 性能評価用の画像データの問題

1)　臨床画像の収集の難しさ

CAD 装置開発の生命線である臨床画像データの収集は、非常に困難であるのが一般的である。その理由は、倫理委員会承認の問題もあるが（次項）、それが解決したとしても、特にがんなどの異常症例の収集作業については一般病院ではかなりの時間を要する｡CAD アルゴリズムの学習やテスト（学習には使わないデータで実行する必要がある）に使うために十分な枚数の病変（特にがん病変）の出現頻度が小さいことが多いためである。

そのため、研究開発段階で収集したものでも、訓練データとして使用していことが担保でき、薬事申請用にも十分な条件を満たしている場合には、問題なく利用できるような仕組みも採用す

べきと考える。

また、統計的な偏りのないことを示す十分な根拠があれば、一施設で収集されたデータの薬事申請用としての使用についても将来的に認められるべきと考える。

2) 倫理委員会

施設の倫理委員会承認のクリアも必ずしも容易ではない。同意書について個別同意が必要か、包括的同意でよいか、あるいは不要かなどは、各施設の倫理委員会によっても方針が大きく異なり、特に検診施設では個別同意書はとれない（むしろ、CAD 装置の研究では画像を完全に匿名化処理して使うため、同意書は不要で承認すると倫理委員会から言われることさえある）のが現状である。

なお、CAD は医師による読影の診断の支援であり、薬の臨床試験（治験）のように患者に直接危害を加える可能性はゼロであることを根拠として、臨床試験を行う施設の倫理審査委員会の承認を得ている画像データであれば､必ずしもすべて GCP 準拠である必要はないのではないかとの意見もあった。

3) 代替画像データ

学術団体（学会）など公開している公共の画像データベースが使えるケースも希にあり得る。例えば、肺癌 CT のケースを集めた LIDC (Lung Image Database Consortium)データベースや南フロリダ大学のマンモグラフィ用の画像データベースがある。ただし、一般的には小規模なものが多く､CAD 装置の評価用には十分ではない｡医師の教育用の画像データベースの利用もあり得るが、現状では、CAD 装置の評価に利用できるものは非常に少ないと考えられる。

4) 電子ファントム

電子ファントムを代替に利用するという手段があるが、現状では、国内外の学会を見る限りでは、CAD 装置の評価に使えるような電子ファントムはまだ開発されていない状況である。電子ファントムが開発されれば、本 CAD の性能評価には有効に活用できる可能性があると考える。

5) 開発と薬事審査における画像データの扱い

開発時の画像データと薬事申請時の画像データは全く異なるデータを使う必要性があり、両者が混合されないように特に注意が必要である。

3.3 TF2（評価用代替データ検討小委員会）の総括

ガイドラインの検討を以下の項目において行った。

3.3.1 使用目的

本ガイドラインは､臨床データを用いた性能評価の代替法を科学的根拠に基づいて明確にする。

3.2.2 適応範囲

検出支援装置（CADe）、診断支援装置（CADx）の性能評価に適用する。

3.2.3 代替法

CADe に対する性能評価に活用できる臨床データの仕様及び新たなデータ収集を代替できる方策に関して検討を行った。

CADe の性能を評価するために利用できる臨床データは GCP を遵守することが不可欠である。ただし、レトロスペクティブな評価が可能になると判断されることから、GCP を遵守した臨床データと同等の状態で確保されたデータであれば、評価に利用可能と判断する。現状の技術においては電子ファントムや評価用データベースがその候補となる。これらに関する詳細な仕様は今後において詳細を検討するものとする。

3.4　TF3（CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会）の総括

本内容については、主として CAD ソフトウェアの開発に関連する業界団体の有識者を中心に検討を進めた。

CAD ソフトウェアに限らず、医療機器ソフトウェアの品質とは、通常の医療機器の品質とは大きく異なる性格を持つ。つまりソフトウェアは物質・物体として製造するものではないので、その生産から出荷に於ける品質管理の要素はごく僅かである。現実的な製造行為は、ソフトウェアを記入したメディアの製造であり、これらはコンピュータ上でおよそ内部処理的に行われるので、通常の医療機器のような品質管理を必要としない。

ソフトウェアの品質としてはむしろ、開発時からソフトウェア流通の全てのフェイズに於ける設計管理をはじめとしたプロセス管理が寄与する割合が大きい。現在、このプロセス管理のために IEC62304 (国内に於いては JIS T 2304) の適用が一般的になっている。欧米に於いては本規格に準拠した管理文書の提出が求められている。

CAD ソフトウェアの計算アルゴリズムにおける臨床的な性能の評価項目（性能評価項目）については、本 WG に於いては TF1 等で議論されているので、本 TF では、ソフトウェアの開発過程の技術的な部分に焦点を絞って、必要な項目を案出した。

IEC62304 に準拠する場合、ISO14971 にも準拠が必要になる。また、薬事上の QMS (Quality Management System)としては ISO13485 への準拠も必要となる。したがって「JIS Q 13485 医療機器－品質マネジメントシステム」「JIS T 14971 医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」も視野に入れた上で、CAD 開発に関する具体的な各ステップについての必要条件を検討していった。

まず、CAD 装置の品質管理項目を、組み合わせるハードウェアとソフトウェアとして、その詳細の設計開発プロセスへの適用として、以下の各開発段階に於いての評価項目として挙げた。

①製品に関連する要求事項の明確化（意図する用途）
②設計開発のインプット
③ソフトウェア要求事項分析
④アーキテクチャ設計
⑤システム試験
⑥リスクマネジメント

⑦構成管理プロセス
⑧設計開発の検証
⑨設計開発の妥当性確認（臨床評価）

本案では、論理の明確化のために対象のソフトウェアを「画像を解析し、内蔵する基準に基づいて異常と想定される位置をコンピュータが自動的に抽出するソフトウェア、あるいはそれを具備する装置」としたが、今後、質的診断に寄与するソフトウェアに関する内容も含め議論が必要になる。

本案は以上のような意図を持って開発に於ける基準の明確化を図ることを目的に作成されたものである。

4. ガイドラインの検討結果

コンピュータ検出支援装置の性能評価項目開発ガイドライン 2010（案）

（確定作業中のため本文の掲載は省略）

コンピュータ検出支援装置におけるソフトウェア品質管理
開発ガイドライン 2010（案）

本ガイドラインは、平成 23 年度 医療機器開発ガイドライン策定事業（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）画像診断分野開発 WG において改訂され、経済産業省より「コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理　開発ガイドライン 2012」として平成 25 年 3 月に公開された。

経済産業省　医療機器開発ガイドライン策定事業
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html

5. 開発 WG 委員会からの提言

5. 1 CAD の発展のために

産業界は、品質、有効性及び安全性が担保された医療機器としてのCADの普及と医療への貢献を切に願っている。しかしながら最近では、CADの使用目的や性能を持ちながらも、未承認のまま製造販売したり、単なる解析ソフトウェアとして認証取得し製造販売したりするケースが多々見られる。このままでは薬事規制を遵守した品質、有効性及び安全性が担保された医療機器としてのCADが日本の市場から消え去ってしまうことが強く懸念される。

以下にCADがこのような状況に陥っている理由や背景を考察し、この現状を改善するための提言を行う。

■CADの定義の周知とリスクに見合った審査基準の設定

この現状は、CADの定義や使用目的・使用方法の明確化及びその周知がなされていないということと、薬事承認取得のハードルがCADの使用時のリスクに比較してあまりに高いというところに起因しているものと考える。CADはあくまでも病変の見落とし防止の注意喚起など、医師等が読影や診断の際に補助的に利用するツールであって、最終的な読影や診断はオリジナル画像を見て医師等が行うため、CADを適正に使用した場合の実際のリスクは高くない。これまでの承認前例において申請時に必要とされた臨床データはCADが持つリスクに対してあまりにハードルが高く、臨床データの収集と承認取得に莫大なコストと長期間を要した。

CADの定義や使用目的・使用方法の明確化と、薬事承認の審査基準をCADのリスクに見合った内容に見直し、かつその審査基準を周知し、申請者が投資回収や承認時期の見通しをもって申請することができるように改善願いたい。

■CAD等の医療用アプリケーションソフトウェアの医療機器化

現在、医療現場において IT 化が進んでおり、様々な情報機器が導入されている。CAD を臨床現場で利用する場合、すでに設置されている情報機器端末に CAD のソフトウェアだけを導入して、臨床に利用したいという要望が強い。しかし、現在の日本の薬事規制においては、CAD に代表される医療用アプリケーションソフトウェアを製造販売する場合は PC などの汎用ハードウェアに医療用アプリケーションソフトウェアを組み込んだ構成で薬事承認を取得し、同構成で製造販売しなければならない。そして、設置時及び導入後においても医療機器は厳格に構成品管理がなされるために、他の汎用 PC や他のソフトウェアとの組合せ変更が医療現場において実施できない。具体的には以下のような足かせ（デメリット）が医療現場で発生している。

- 医療現場のワークフローや操作性に最適な PC に CAD をインストールできない
- 複数ソフトウェアの同居による PC の削減による低コスト・省スペース化が困難
- 陳腐化した PC を最新鋭のものに交換することができない

一方、未承認の CAD は薬事規制を遵守する必要がないため、ソフトウェア単独で取り扱うことができ、これらの足かせ（デメリット）が一切ない。また、CAD は前述したように、最終的な読影や診断はオリジナル画像を見て医師等が行うので、実際の使用時のリスクはさほど高くないため、医師等も品質、有効性及び安全性が担保された医療機器としての CAD の必要性をさほど感じない。従って、同様な機能・性能を持った CAD であれば、足かせ（デメリット）のない安価な未承認の CAD が使用者に好まれ、足かせ（デメリット）のあるハードウェア込みの高価な

医療機器としてのCADは敬遠される。

CAD等の医療用アプリケーションソフトウェアの医療機器化を行い、ソフトウェア単独製品として製造販売できるようにして、医療機関での設置時及び導入後における上記のような足かせ（デメリット）の解消を切望する。

CADは診断支援の医療機器として、医療への貢献の潜在能力は大きい。是非、規制当局には日本におけるCADの発展の“行き詰まり感”を認識していただき、多くの企業がCADの研究開発に切磋琢磨し、品質、有効性及び安全性に優れた多くのCADが医療現場で使用されるように規制環境面での見直しと整備をお願いしたい。

6. 平成 22 年度の総括

開発ガイドライン策定のために、「CAD に対する性能評価項目の選定」「評価用データの収集代替法の検討」及び「CAD におけるソフトウェアの品質管理に対する評価項目の選定」について検討することを目的に、3 つのタスクフォース（TF）を設置した。各々、性能評価項目選定小委員会、評価用代替データ検討小委員会、CAD ソフトウェア品質管理評価項目選定小委員会とした。各々ＴＦにおいて詳細に検討した結果を、開発 WG 委員会にて総括討論した。その結果、開発 WG 委員会として、CADe（コンピュータ検出支援ソフトウェア）とソフトウェアの品質管理に関する開発ガイドライン(案)を提案することとした。

また、「性能評価用データ収集の代替法」及び「CADx（コンピュータ診断支援ソフトウェア）」に関しては、さらに詳細な検討と審議が必要であり、今後、開発ガイドラインの策定を検討していきたい。

Ⅵ. 事業の評価と今後への課題

本委託事業では、産業技術総合研究所内部に「医療機器開発ガイドライン検討実務委員会（委員長：赤松幹之　ヒューマンライフテクノロジー研究部門長）」を設置し、経済産業省「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」および厚生労働省「次世代医療機器評価指標検討会」合同検討会において決定された医療機器ガイドライン策定対象分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループ（WG）を設置し、技術調査の実施、ガイドライン策定のための問題点の抽出、ガイドラインにおいて規定すべき内容の実証試験などを実施した。

1. 再生医療分野（細胞シート）

13 名の委員で構成する開発 WG を組織し、3 回の開発 WG 委員会に加えてタスクフォース会議や電子メール会議などにより、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン（案）」を策定した。一般要件、除染、作業者のトレーニング、日常管理などを骨子とする。また、検討過程において、ISO（特に、TC150 と TC198）における議論との整合、再生医療支援機器製造企業における機器開発のニーズ調査の実施などを行った。

2. 再生医療分野（組織(軟骨)再生における有効性評価技術）

13 名の委員で構成する開発 WG を組織し、1 回の開発 WG 委員会および電子メール会議などにより、軟骨再生における有効性評価技術の開発ガイドラインの策定に向けて、調査と分析、開発ガイドラインにおいて規定する主要項目に関して議論した。この結果、セルフリー製品も含めた再生軟骨製品（軟骨細胞・間葉系幹細胞）を対象に、これら製品の有効性を評価するための技術的評価項目および評価法に関して調査と分析を行い、非臨床評価技術（生化学評価、力学特性評価など）、臨床評価技術（低侵襲および無侵襲評価技術）をガイドラインの骨子とした。非臨床評価については、開発コストも考慮した議論がなされた。平成 22 年度の審査ガイドラインにおいて規定された指標（関節軟骨再生評価指標）に対する技術的な裏付け、具体的な評価技術の提示などを主眼とする。

3. 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）

14 名の委員で構成する開発 WG を組織し、3 回の委員会と電子メール会議などにより、カスタムメイド人工股関節の開発ガイドライン策定に向け、製品化のプロセス，機械的試験の考え方などを中心に開発の視点から検討を行った。また、臨床上の必要性を把握するためのアンケートの実施（回答総数: 590 件）および文献報告等動向調査（分担して実施）から必要性を把握した。加えて、製品の耐久性と素材の疲労強度との関係式を検討するうえで、必要なデータを得るための実証試験を実施した(劣化した部品、治具及びセンサーの交換等に使用)。以上の検討結果から、「カスタムメイド人工股関節の開発ガイドライン(案)」を取りまとめた。提案する開発ガイドラインは、該当する股関節の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、機械的試験などを骨子とする。カスタムメイド人工膝関節に関しては審議未了となった。関連する産業の展開から、今後において、当該課題に関する開発ガイドラインの検討が必要である。

4. ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

平成 20 年度に提案した開発ガイドライン「ナビゲーション医療分野」共通部分は、関連規格類の更新や海外動向、ロボットの安全性評価の検討推移に基づいて、改正必要と判断した。このため、4 名の委員で構成する開発 WG を組織し、1 回の委員会と電子メール会議などにより、改定の方針を検討した。ISO/IEC で開始される手術ロボット安全性規格の議論、国内にて開発が推進される手術ロボットに対する円滑な開発と迅速な薬事承認を目的とすることとし、必要な評価項目の見直しを検討した。この結果は、今後において開発ガイドラインとして提案する。

5. ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）

9 名の委員で構成する開発 WG を組織し、4 回の委員会と電子メール会議などにより、医療機器のトレーニングに関する開発ガイドラインを検討した。審議の結果、開発 WG として「トレーニングシステム開発ガイドライン（案）」を提案した。本ガイドラインは、申請企業に対してトレーニング内容の検討および実施が求められた際に有益となる。トレーニング内容の検討および実施は申請企業に対して課せられることから、産業育成上の障壁の一つになっていた。同開発ガイドラインは、実際のトレーニングプログラム開発に寄与するために、脳神経外科手術支援ロボットに対して想定しうる仕様を骨子とした。加えて、基本操作トレーニング講習会のテキストを例示して提案したガイドラインに添付した。

6. テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

7 名の委員で構成する開発 WG を組織し、3 回の委員会と電子メール会議などにより、開発ガイドライン「遺伝子発現解析用 DNA チップ（案）」を策定した。当該ガイドラインは、測定装置(チップと装置)、評価法、標準物質を骨子とする。他方、国内企業開発動向（ヒアリング）、薬事申請に関する国内外の動き（申請状況、ガイドラインなど）、標準化動向などの調査に関して委託調査を実施し、ガイドラインおよび報告書に反映させた。「遺伝子発現解析装置」の検討や標準化の提言などは次年度にて検討する。

7. 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

13 名の委員で構成する開発 WG を組織し、8 回の開発ＷＧ委員会、タスクフォース小委員会、電子メール会などにより、CAD 装置に関する開発ガイドラインを検討した。議論の結果、CAD 装置を CADe 装置（コンピュータ検出支援装置）と CADx 装置（コンピュータ診断支援装置）に分類し、各々の定義と用途を明確化した。その上で、CADe に関する技術的性能評価項目に関する開発ガイドライン「コンピュータ検出支援装置の性能評価項目（案）」と医療機器のソフトウェアを評価するためのガイドライン「コンピュータ検出支援装置におけるソフトウェア品質管理（案）」を取り纏めた。当該装置はソフトウェアを主体として構成されることから、医療機器としてのハードウェアに関する技術的な評価に加えて、国外の承認状況や ISO/IEC の検討状況を加味してソフトウェア単独の評価法に関しても議論した。将来、医療機器のソフトウェアに関する評価に寄与するものと考える。

あとがき

医療機器の臨床導入のためには、円滑な機器の開発、迅速な薬事審査、市販後の安全維持の３者を総括的に検討すべきである。これにより、関連する産業の発展、国際競争力の強化､安心・安全な機器の利用、国民のＱＯＬの向上に大きく寄与する。円滑な機器の開発と迅速な薬事審査などのためには医療機器ガイドラインが有益である。これを策定することが求められ、本事業が開始された。

平成 22 年度は、再生医療分野（細胞シート）、再生医療分野（組織(軟骨)再生における有効性評価技術）、体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント）、ナビゲーション医療分野（手術ロボット）、ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）、テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）、画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）の 7 課題の開発 WG を設置し、厚生労働省の事業に基づいて設置された審査 WG と連携して、開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面から検討した。この結果、再生医療分野、体内埋め込み型材料分野、テーラーメイド医療用診断機器分野、画像診断分野における総計 6 件の開発ガイドライン（案）を提案するに至った。

他方､本事業において過去に提案された 12 件の開発ガイドラインに対して、学会における講演、工業会に対する解説、インターネットを利用した情報の開示、英文化して諸外国へ発信などを実施し、普及に努めた。

合同検討会委員および開発 WG 委員はもとより、審査 WG 委員、経済産業省および厚生労働省の関係者各位､関連する工業会および学会の関係者の方々には多くのご支援と情報提供並びに有益な助言を頂いた。実務委員会を代表して心から感謝申し上げる次第である。

平成 23 年 3 月

独立行政法人　産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
本間　一弘

この報告書は、平成２２年度に独立行政法人　産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

― 禁無断転載 ―

平成２２年度　戦略的技術開発委託費
医療機器開発ガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）
事業報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関１－３－１
経済産業省商務情報政策局サービス産業課　医療・福祉機器産業室
TEL：03-3501-1562
FAX：03-3501-6613
URL：http://www.meti.go.jp/

発行

〒305-8566
茨城県つくば市東１－１－１
独立行政法人　産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX：029-861-7014
E-Mail：human-ws@m.aist.go.jp